



RELATO DE CASO

OSTEOPOROSE SECUNDÁRIA A
MASTOCITOSE: RELATO DE CASOOSTEOPOROSIS SECONDARY TO
MASTOCYTOSIS: CASE REPORTMayume Nichida Rodrigues¹, Gabriel Nichida Rodrigues², Laercio Maciel Scalco³

Resumo

A mastocitose é uma doença rara caracterizada pelo acúmulo de mastócitos no corpo e classificada como uma neoplasia mieloproliferativa. O curso é variado e pode ser dividida em mastocitose cutânea (MC) e mastocitose sistêmica (MS). Nesse caso, mulher de 56 anos chegou ao consultório com diagnóstico prévio de MC. Após a realização de densitometria óssea e exames complementares a paciente foi diagnosticada com osteoporose. Iniciou tratamento com ácido zoledrônico 5mg uma vez ao ano e suplementação de cálcio e vitamina D. O acometimento ósseo ocorre em cerca de 70% dos casos de MS, principalmente na coluna lombar assim como na paciente. A osteoporose na MS é decorrente da infiltração neoplásica associada a efeitos dos mediadores inflamatórios secretados pelos mastócitos. Esses agentes inflamatórios como a histamina, triptase e heparina podem ativar diretamente os osteoclastos, a via RANK-L e consequentemente aumentar a reabsorção óssea, além disso, interleucina(IL)-1, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF)-alfa podem não somente ativar os osteoclastos como inibir a atividade dos osteoblastos e por conseguinte diminuir a formação óssea, por isso os agentes antirreabsorptivos são o tratamento de escolha. A cerca desse contexto, a osteoporose de alto grau em pacientes sem motivos aparentes e associada sintomas cutâneos, alérgicos, dor óssea com ou sem fraturas deve-se suspeitar de MS.

Descritores: mastocitose, mastocitose cutânea, mastocitose sistêmica, osteoporose, ácido zoledrônico.

Abstract

Mastocytosis is a rare disease characterized by the accumulation of mast cells in the body and classified as a myeloproliferative neoplasm. The course is varied and can be divided into cutaneous mastocytosis (CM) and systemic mastocytosis (SM). In this case, a 56-year-old woman came to the office with a previous diagnosis of CM. After performing bone densitometry and complementary exams, the patient was diagnosed with osteoporosis. She started treatment with zoledronic acid 5 mg once a year and calcium and vitamin D supplementation. Bone involvement occurs in approximately 70% of MS cases, mainly in the lumbar spine, as in the patient. Osteoporosis in MS is due to neoplastic infiltration associated with the effects of inflammatory mediators secreted by mast cells. These inflammatory agents, such as histamine, tryptase and heparin, can directly activate osteoclasts, the RANK-L pathway and consequently increase bone resorption. Furthermore, interleukin (IL)-1, IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)-alpha can not only activate osteoclasts but also inhibit osteoblast activity and consequently decrease bone formation, which is why antiresorptive agents are the treatment of choice. In this context, high-grade osteoporosis in patients with no apparent cause and associated skin and allergic symptoms, bone pain with or without fractures should be suspected of MS.

Keywords: mastocytosis, cutaneous mastocytosis, systemic mastocytosis, osteoporosis, zoledronic acid.

¹Ortopedista e Traumatologista – Membro Titular da SBOT e SBOP

²Graduando do Curso de Medicina da UNIRV

³ Ortopedista e Traumatologista – Membro Titular da SBOT e SBOP



INTRODUÇÃO

A mastocitose é uma doença rara, caracterizada por um distúrbio clonal do mastócito e suas células precursoras, sendo classificada como uma neoplasia mieloproliferativa. O curso clínico é amplo e pode variar desde uma doença indolente até uma doença altamente agressiva. É dividida em dois grupos: mastocitose cutânea e mastocitose sistêmica.

A maioria é do subtipo cutânea com manifestações isoladas, porém quando apresenta alguma clínica extra cutânea como linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, envolvimento gastrointestinal, sintomas musculoesqueléticos é considerada sistêmica ¹ que pode ser dividida em indolente e agressiva, esta última com mau prognóstico e pode apresentar lesões osteolíticas e osteoporose. Na MS o acometimento osseo ocorre em 70% ² podendo evoluir com osteoporose, osteopenia, lesões osteolíticas, osteosclerose e fraturas patológicas.³⁻⁵ As lesões afetam principalmente o esqueleto axial, a pelve e a extremidade proximal dos ossos longos. A doença pode ser confundida com Paget e hiperparatireoidismo entre outras⁶.

O diagnóstico costuma ser tardio devido aos sintomas inespecíficos da doença. A presença de manifestações típicas como anafilaxia, urticária, flushing, angioedema, prurido, cefaleia ou diarreia ⁷ associada a alterações ósseas devem alertar o ortopedista, no entanto pode ocorrer também sem as manifestações típicas. Uma densitometria com valores bastante inferiores ao esperado para aquele T-score deve chamar atenção ⁸. Na suspeita diagnóstica de mastocitose sistêmica, a medição da triptase sérica está indicada para rastreio, caso valores sejam normais, porém ainda com alta suspeita diagnóstica pode se solicitar a medição da metil-histamina na urina ²⁻⁹. Quando há suspeita, a biopsia de medula óssea é o exame de escolha para a

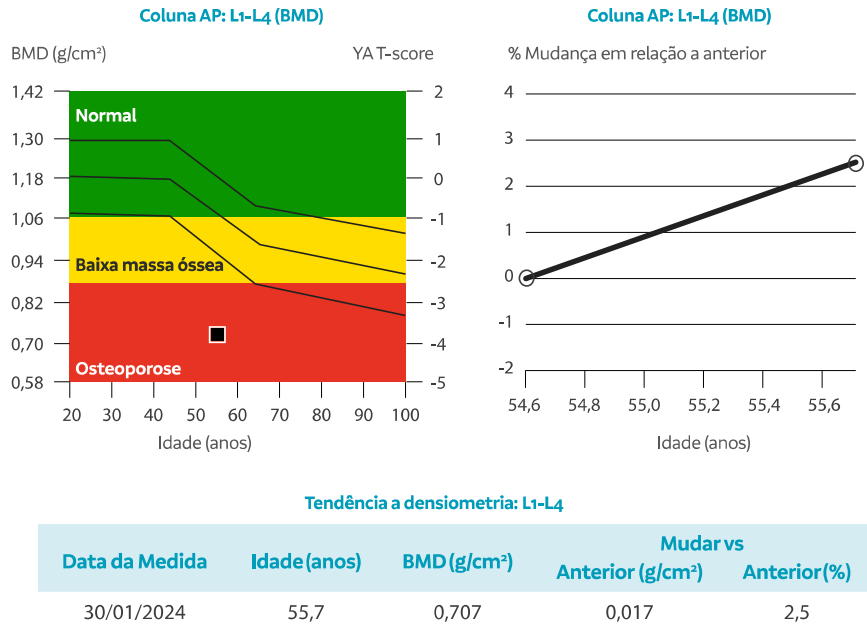
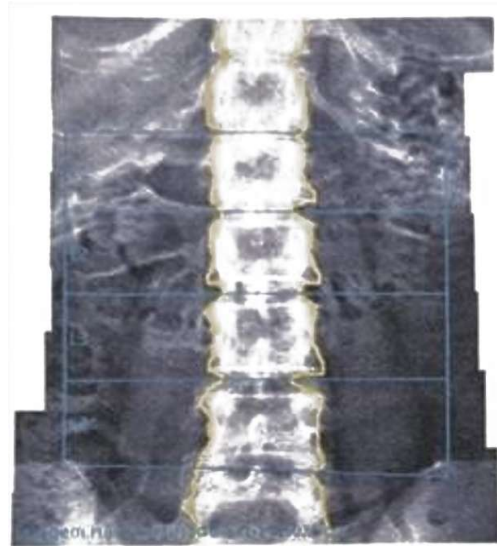
confirmação diagnóstica.

O relato a seguir trata-se de uma paciente com mastocitose que acreditava-se ser cutânea, porém com o aprofundamento da investigação identificou-se uma osteoporose de muito alto grau incompatível com estilo de vida e idade sendo reclassificada com mastocitose sistêmica e com osteoporose secundária à mastocitose.

RELATO DE CASO

A.G.M.V, mulher caucasiana, 56 anos, veio à consulta devido a suspeita de osteoporose, pois queixava-se de dor lombar com irradiação para glúteo direito e além disso, relatou que a mãe havia sofrido uma queda e fraturado do 8° ao 10° arco costais. Paciente referia ser previamente hígida, porém com histórico na juventude de alterações cutâneas sendo diagnosticada através da biópsia óssea de medula com de mastocitose cutânea aos 32 anos, sem histórico de fraturas prévias, nega outras patologias associadas, consumo regular de laticínios e proteína, nega etilismo e tabagismo.

Realizado densitometria óssea (figura 1), ressonância lombar e exames laboratoriais (tabela 1). Paciente foi diagnosticada com osteoporose com T-score L1-L4 de -3,9 e fêmur total T-score de -2,8, foi observado também alteração na Z-score que compara a densidade mineral óssea de pessoas da mesma idade, sendo Z-score de coluna lombar -3.1 que prediz provável causa secundária da osteoporose. As ressonâncias não evidenciaram lesões ósseas líticas ou fraturas, demonstrando alterações degenerativas. Foi iniciado tratamento com ácido zoledrônico 5mg uma vez ao ano e suplementado com vitamina D 2 mil UI e citrato malato de cálcio 500mg diário e com orientação de iniciar atividades física resistida 150 minutos semanais.



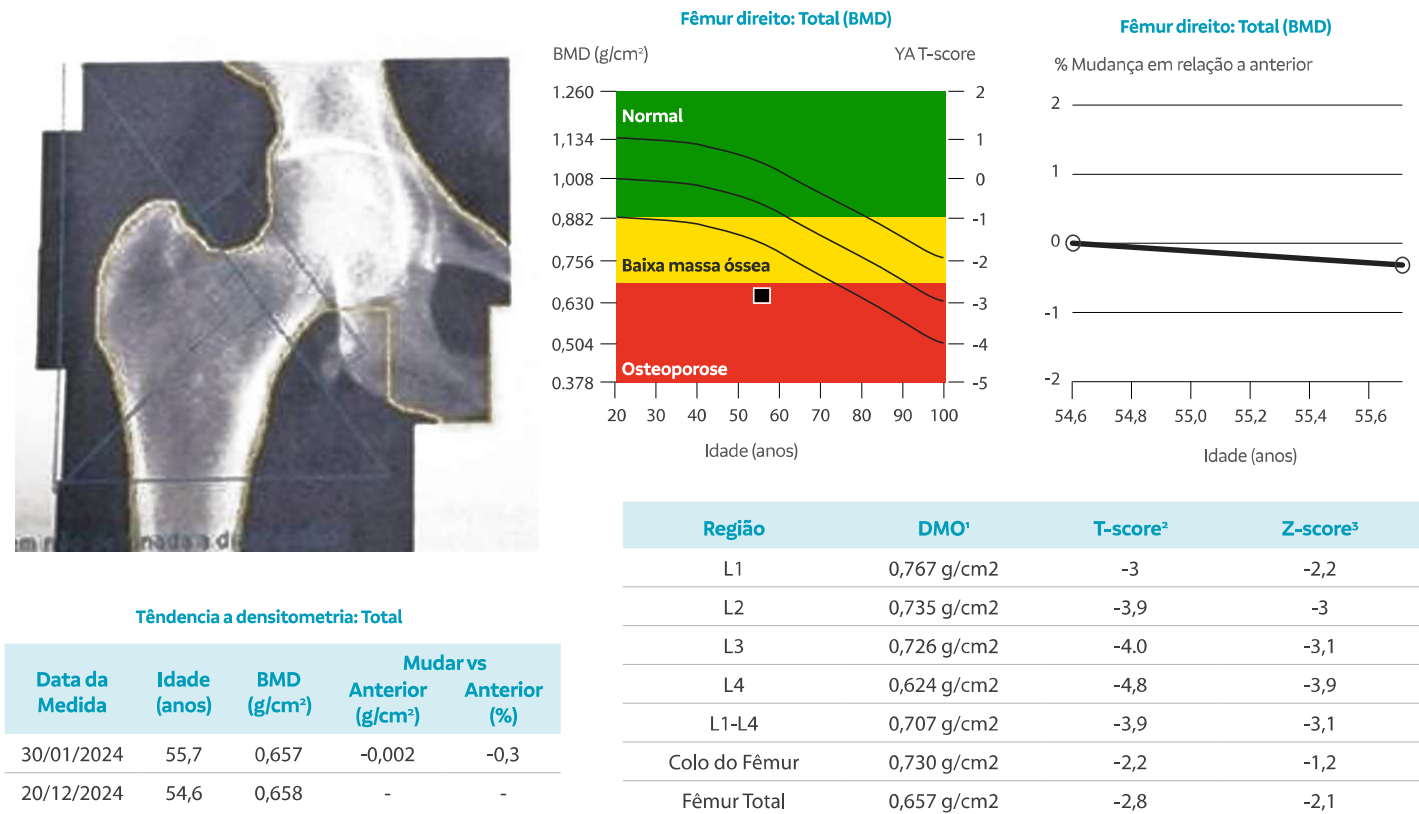


Figura 1. Densitometria óssea de coluna lombar e fêmur total.

Tabela 1. Exames laboratoriais.total.

EXAMES COMPLEMENTARES	RESULTADOS
PARATORMONIO	37,60 pg/mL
VIT. D3 HIDROX	30 ng/mL
ANTICORPOS ANTI ANTI-HBS	< 2 UI/L
ANTICORPOS ANTI-HCV	0,03
POTÁSSIO	4,4 mEq/L
ANTÍGENO DE SUPERFÍCIE DO HBV (HBSAG)	0,34
CREATININA	0,88 mg/dL
ESTIMATIVA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR	77 ml/min/1.73 m ²
UREIA	45 mg/dL
COLESTEROL LDL	181 mg/dL
COLESTEROL NÃO HDL	203 mg/dL
COLESTEROL TOTAL	273 mg/dL
TRIGLICEÍDEOS	95 mg/dL
COLESTEROL HDL	71 mg/dL
HEMOGLOBINA GLICADA - HBA1C	5,50%
GLICEMIA MÉDIA ESTIMADA	110 mg/dL

EXAMES COMPLEMENTARES	RESULTADOS
GLICOSE	91 mg/dL
PLAQUETAS	323 x 10 ³ /mm ³
HEMÁCIAS	5,04 milhões/mm ³
HEMOGLOBINA	14,2 g/dL
HEMATÓCRITO	42,50%
VCM	84,3 fl
HCM	28,2 pg
CHCM	33,4g/dl
RDW	13,20%
LEUCÓCITOS	5200/mm ³
BASTONETES	0
SEGMENTADOS	50% 2600/mm ³
EOSINÓFILOS	4% 208/mm ³
BASÓFILOS	1% 52/mm ³
LINFÓCITOS	38% 1976/mm ³
MONÓCITOS	7% 364/mm ³



DISCUSSÃO

O envolvimento esquelético ocorre em 70% dos pacientes com MS¹⁰ o local de maior acometimento é a coluna lombar assim como foi evidenciado na paciente do caso, justificativa seria devido a infiltração de mastócitos na medula óssea. Em um estudo analisaram 157 pacientes com MS indolente e encontraram uma alta prevalência de fraturas osteoporóticas cerca de 38%¹⁰.

A osteoporose na MS provavelmente é decorrente da infiltração neoplásica de mastócitos associada ao efeito de mediadores inflamatórios secretados pelos mastócitos. Histamina, triptase e heparina podem ativar diretamente os osteoclastos, bem como ativar a via RANK-L, que por sua vez promove a reabsorção óssea. Interleucina (IL)-1, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF)- α podem ativar osteoclastos através da via RANK-L e também inibir osteoblastos, aumentando assim a reabsorção óssea e diminuindo a formação óssea. Níveis aumentados de esclerostina e DKK-1, que são inibidores da via Wnt, foram observados em alguns estudos, o que pode diminuir a formação óssea⁹. Como o aumento da reabsorção óssea por meio da ativação dos osteoclastos e da via RANK-L é o principal mecanismo de causa da osteoporose na MS, os agentes antirreabsorptivos são o tratamento de escolha. Entre os bifosfonatos, o ácido zoledrônico demonstrou aumentar mais a densidade mineral óssea, segundo estudo⁹ que envolveu mais de 25 pacientes com MS, uma dose única de 5mg de ácido zoledrônico intravenoso diminuiu significativamente os valores de marcadores de turnover ósseo e aumentaram os níveis de DMO principalmente na coluna lombar.

No relato de caso sobre a mastocitose¹ observou-se um aumento de 14% na DMO na coluna lombar ao longo de 2 anos do uso de ácido zoledrônico 5mg/ano. Em outro trabalho sobre relação entre osteoporose e mastocitose¹⁰ estudaram 8 pacientes tratados com pamidronato e interferon alfa em paciente com osteoporose de muito alto grau e descobriram que a densidade mineral óssea espinhal (DMO) aumentou em 15% em 2 anos, enquanto os 2 pacientes tratados apenas com pamidronato tiveram apenas um aumento de 2% na DMO. Denosumab também foi estudado com duas doses anuais subcutâneas com resposta semelhante ao ácido zoledrônico, porém com possíveis manifestações anafiláticas.

CONCLUSÃO

A mastocitose é uma doença rara e de difícil diagnóstico, porém diante osteoporose de alto grau sem motivo aparente em paciente mais jovem que o habitual associado a sintomas cutâneos, alérgicos, dor óssea com ou sem fratura de coluna deve-se suspeitar de MS e métodos mais específicos para confirmar a etiologia deverão ser aplicados. A confirmação do diagnóstico se dá com biopsia de medula óssea, sendo mandatório realizar densitometria óssea para avaliar quadro juntamente com raio x de coluna. O tratamento da osteoporose secundária à MS deve ser preferencialmente com bifosfonato injetável, sendo o ácido zoledrônico a principal recomendação. O Denosumab (inibidor da via RANK/RANK-L) pode ser uma alternativa nos pacientes intolerantes a bifosfonatos.

REFERÊNCIAS

- Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, Morgado JM, et al. Clinical, immunophenotypic, and molecular characteristics of well-differentiated systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. Jan 2016;137(1):168-178 e161.
- Garla VV, Chaudhary KUQ, Yaqub A. Systemic mastocytosis: a rare cause of osteoporosis. *Pan Afr Med J*. 2019 Apr 9;32:169. doi: 10.11604/pamj.2019.32.169.16640. PMID: 31303938; PMCID: PMC6607299.
- Barete S, Assous N, de Gennes C, et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis*. Oct 2010;69(10):1838-1841.
- Rossini M, Zanotti R, Bonadonna P, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis. *Bone*. Oct 2011;49(4):880-885.
- Van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JG, Kluin-Nelemans HC, van Doormaal JJ. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy*. Mar 2012;67(3):431-438.
- Delsignore JL, Dvoretzky PM, Hicks DG, O'Keefe RJ, Rosier RN. Mastocytosis presenting as a skeletal disorder. *Iowa Orthop J*. 1996;16:126-34.
- Gonzalez-de-Olano D, Matito A, Orfao A, Escibano L. Advances in the understanding and clinical management of mastocytosis and clonal mast cell activation syndromes. *F1000Res*. 2016;5:2666
- Zhu JJ, Mahendran D, Lee MH, et al. Systemic mastocytosis identified in two women developing fragility fractures during lactation. *Osteoporos Int*. Jul 2018;29(7):1671-1674.
- Pinto-Lopes P, Fonseca FA, Silva R, Hafe P, Fonseca E. Indolent systemic mastocytosis limited to the bone: a case report and review of the literature. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(3):198-204
- Etersson AH. Mastocitose sistêmica: relato de caso e revisão de literatura. *J Natl Med Assoc*. 1984;76(5):469-73.