

## MASTOCITOSIS SISTÉMICA: REPERCUSIÓN ÓSEA

FRANCISCO R. SPIVACOW, MARCELO SARLI, ROSANA NAKUTNY

*Instituto de Investigaciones Metabólicas, Universidad del Salvador, Buenos Aires*

**Resumen** La mastocitosis sistémica es una enfermedad caracterizada por acumulación de mastocitos en varios órganos, de los cuales el más afectado es la piel. La repercusión ósea de esta enfermedad es poco frecuente y en general se la asocia al desarrollo de osteoporosis secundaria con o sin fracturas óseas. Se presentan tres pacientes con lesiones características en piel de mastocitosis y diferentes manifestaciones óseas; el primer caso es una mujer de 51 años en la que se observó una variante esclerosante muy poco frecuente, con densitometría ósea en valores normales-altos y aumento de la densidad ósea observada en varias vértebras por radiografías. Una punción-biopsia de cresta iliaca confirmó el compromiso óseo de su enfermedad de base. El segundo caso fue una mujer de 57 años que mostró signos característicos de mastocitosis sistémica con diarreas, gastritis, *flushes* y reacciones cutáneas particulares ante exposición a alérgenos. Se observó además grave disminución de la densidad mineral ósea tanto en columna lumbar como en cuello de fémur con parámetros bioquímicos de aumento de la resorción ósea, por lo que fue necesario tratarla con bisfosfonatos. La tercera paciente, de 67 años de edad, presentó varias fracturas vertebrales, con densitometría ósea levemente disminuida. En esta última paciente se constató una hiperplaquetosis con diagnóstico histológico de trombocitemia esencial, cuadro que suele asociarse a la mastocitosis sistémica. En definitiva, se presentan y discuten tres variantes óseas diferentes de mastocitosis sistémica.

**Palabras clave:** mastocitosis sistémica, compromiso óseo

**Abstract** *Systemic mastocytosis: bone impact.* Systemic mastocytosis is a disease characterized by accumulation of mast cells in various organs of which the most affected is the skin. The bone impact of this disease is very rare and generally associated with the development of secondary osteoporosis with or without fractures. We present three cases of patients with skin mastocytosis lesions and different bone manifestations; the first case was a 51 year old woman in whom we observed a rare sclerosing variant with a normal-high bone density and increased density presented in several vertebrae x-rays. An iliac crest biopsy confirmed bone involvement of the underlying disease. The second case was a 57 year old woman who had characteristic signs of systemic mastocytosis with diarrhea, gastritis, flushes and specific cutaneous reactions to exposure to allergens. She also presented severe decrease in bone mineral density in both lumbar spine and femoral neck, with biochemical parameters of increased bone resorption, so had to be treated with bisphosphonates. The third patient, a 67-year-old woman, had several vertebral fractures, with slightly decreased bone densitometry. This last patient showed a hiperplaquetosis with histological diagnosis of essential thrombocythemia, a picture usually associated with systemic mastocytosis. In conclusion, we present and discuss three different bone variants of systemic mastocytosis.

**Key words:** systemic mastocytosis, bone involvement

La mastocitosis sistémica se caracteriza por el crecimiento y acumulación de mastocitos neoplásicos en varios órganos, además de la piel, su principal órgano afectado<sup>1</sup>. Su presentación clínica es variable y puede incluir lesiones cutáneas que se expresan principalmente como urticaria pigmentosa en alrededor del 80% de los casos<sup>2</sup>, síntomas relacionados con la degranulación de los mastocitos e invasión de órganos tales como hueso, hígado, bazo, intestino y médula ósea<sup>3</sup>. La repercusión

ósea de esta enfermedad es poco frecuente y generalmente se la asocia con el desarrollo de osteoporosis secundarias graves, con y sin fracturas óseas<sup>4-6</sup>. Por otro lado, se han descrito formas de mastocitosis predominantemente óseas con escasa repercusión cutánea y sistémica<sup>7</sup>.

La displasia ósea esclerosante es una variante de compromiso óseo menos frecuente que las formas osteopenizantes que se desarrollan en la mastocitosis sistémica<sup>8</sup>.

El objetivo de este trabajo es presentar tres variantes de repercusión ósea en mastocitosis sistémica. Una de ellas corresponde a una forma cutánea asociada a una displasia ósea esclerosante adquirida durante el curso de la enfermedad, la segunda una forma también cutánea, telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP), pero

Recibido: 22-VII-2011

Aceptado: 20-III-2012

**Dirección postal:** Dr. Francisco R. Spivacow, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Libertad 836, 1° piso, 1012, Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 5031-9703 e-mail: spiva@idim.com.ar

con osteoporosis y la tercera, otra forma cutánea con fracturas vertebrales y leve pérdida de masa ósea.

## Materiales y métodos

Se describe una paciente de 51 años de edad que concurre a la consulta para evaluar su estado óseo. Como antecedentes se destacan: dolores articulares dorso-lumbares que son diagnosticados como de tipo artrósico, llamando la atención el aumento de la densidad ósea en varias vertebrales. Presenta lesiones en piel de tipo máculo-papuloso, por lo cual se le realizan dos biopsias (PB) cuyos resultados muestran: "Urticaria pigmentosa" y "fibrohistiocitoma" respectivamente, ambas compatibles con mastocitosis cutánea (Fig.1). Refería fumar alrededor de 20 cigarrillos/día desde los 30 años. Consumía pocos lácteos, no se exponía al sol y realizaba poca actividad física. No tenía evidencias de mala-absorción, litiasis renal o uso de corticoides, anticonvulsivantes u hormona tiroidea. Su menarca fue a los 13 años, presentando ciclos regulares: 28/3, tuvo 2 embarazos y partos normales y su menopausia fue a los 51 años, pocos meses antes de consultar. Nunca presentó signos vasomotores, diarreas o cualquier otro síntoma digestivo. La única medicación que recibía era alprazolán 0.5 mg/d.

Una segunda mujer de 57 años también se presenta para evaluación de su estado óseo. Como único antecedente refería haber comenzado diez años antes de la consulta con diarreas, flushes, gastritis y lesiones cutáneas ante la exposición a alérgenos cutáneos y algunos alimentos. Una biopsia cutánea realizada por el dermatólogo se informó como compatible con *Telangiectasia macularis eruptiva perans* (TMEP), (una forma cutánea de mastocitosis). En la actualidad solo está medicada sintomáticamente durante las crisis. La paciente refería una baja ingesta cálcica, muy escasa exposición solar y no realizaba actividad física. Su menarca había sido a los 15 años y había tenido ciclos menstruales regulares 28-30/7-8. Tuvo dos partos a término y amamantó pocos meses a ambos hijos. La menopausia fue a los 45 años cuando se le realizó una anexohisterectomía por metrorragias copiosas debidas a un útero miomatoso. Recibió tratamiento de reemplazo hormonal percutáneo durante cinco años con gel de estrógenos.



Paciente 1

Paciente 2

Paciente 3

Fig.1.– Lesiones dérmicas maculopapulosas por mastocitosis en los tres pacientes.

Finalmente, una mujer de 67 años de edad, consulta en 2010 por fracturas vertebrales en D9, D10, D11 y D12 luego de caídas desde su altura. Su menarca fue a los 12 años, con ciclos regulares y una menopausia a los 51 años. Como antecedentes se destacan, lesiones purpúricas en piel compatibles con telangiectasia macular persistente, una variante de mastocitosis cutánea, confirmada por biopsia de piel (Fig. 1).

## Resultados

Excepto las lesiones cutáneas, la primera paciente descrita no presentaba cambios de interés al examen físico. Las radiografías de la columna lumbar y de la pelvis mostraron aumento de la densidad ósea en dichas regiones (Fig. 2).

Un centellograma óseo mostró: "aumento de captación en calota, columna cervical y hombros de tipo inespecífico". La PB de médula ósea realizada en setiembre de 2007 reveló: "población de células fenotípicamente correspondiente a mastocitos anormales, aunque con cambios muy discretos, que descartan compromiso medular".

La densitometría ósea (DMO) reveló valores normales en columna lumbar y aumentados en cuello de fémur; (Tabla 1).

Se repite PB ósea de cresta ilíaca con estudio estático y dinámico con coloraciones con hematoxilina eosina, azul de toluidina, tricrómico de Goldner, aluminón, solocromo cianina e hierro, cuyo resultado confirma una mastocitosis sistémica.

Los parámetros del metabolismo mineral mostraron aumento del remodelado óseo expresados en los aumentos de la FAL, su isoenzima ósea y del cociente DPD/Cr (Tabla 2).

Se mide histamina urinaria en 24 horas: 1.9 mg/g creatinina (VN: 10 – 35 mg/g). En la Tabla 2 se muestran valores bioquímicos fosfocálcicos basales.

En el examen físico de la paciente con TMEP se evidenciaron lesiones maculopapulosas eritematosas confluentes, siendo particularmente abundantes en dor-



Fig.2.– Rx de columna lumbar y pelvis con franco aumento de la densidad ósea en vértebras, anillo pelviano y fémures en una paciente con mastocitosis sistémica.

TABLA 1.– DMO de columna lumbar y cuello de fémur en los tres pacientes con mastocitosis sistémica

Región (g/cm2)	Paciente 1	T score	Paciente 2	T score	Paciente 3	T score	Equipo
L 2 L4	1.196	- 0.03	0.803	- 3.3	0.999	- 1.3	Lunar
Cuello	1.330	+ 3.2	0.672	- 2.6	0.761	- 0.8	Lunar

Valores de densidad mineral ósea (DMO) en la evaluación inicial.

TABLA 2.– Valores bioquímicos del metabolismo óseo y mineral en los tres pacientes con mastocitosis sistémica

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	VN
Calcemia (mg/dl)	10.1	9.6	9.6	8.8 - 10.5
Fosfatemia (mg/dl)	5.2	3.7	4.5	2.7 - 4.5
Fosfatasa alcalina (FAL) (UI/L)	397	206	204	90 - 280
FAL isoenzima ósea (%)	52.6%	–	48%	20 - 48
25 OH D (ng/dl)	36	–	60	20 - 40
Crosslaps sérico (pg/ml)	301	–	265	556 ± 226
Calciuria (mg/24 h)	73	86	169	< 220
Creatinina sérica (mg/dl)	0.72	0.98	0.84	0.60 - 1.20
DPD/Creat (nM/mM/Cr)	11.8	11.8	–	3 - 8

VN: valores normales; DPD/Creat: deoxipiridinolina/creatinina

so, pecho y abdomen (Fig. 1). El resto del examen físico fue normal. Una DMO de columna lumbar y cuello de fémur izquierdo mostró grave compromiso óseo, Tabla 1 (paciente 2); los parámetros bioquímicos basales son mostrados en la Tabla 2 (paciente 2).

No se pudo obtener en esta paciente punción para biopsia medular.

Ante el aumento de los valores de deoxipiridinolina urinarios se decidió iniciar tratamiento con alendronato 70 mg/semana, vitamina D 800 UI/día y calcio 1 g/día. Un control de deoxipiridinolina realizado 6 meses más tarde mostró un descenso a 4.55 nM DPD/mM creatinina.

En una RNM de columna dorsal se confirman los colapsos en las vértebras mencionadas

A la paciente de 67 años de edad, con fracturas vertebrales, se le realiza una RNM de columna dorsal en donde se confirman los colapsos en las vértebras mencionadas (Fig. 3). La densidad mineral ósea no muestra variaciones de interés (Tabla 1, paciente 3) y los análisis del metabolismo fosfocálcico se observan dentro de los rangos normales (Tabla 2). En los análisis de rutina se observó aumento de las plaquetas (650 000 mm<sup>3</sup>) sin consecuencias trombóticas. Se le realiza una biopsia medular en donde se observan aumentos de megacariocitos, agrupados y polilobulados. Se diagnostica trombocitemia

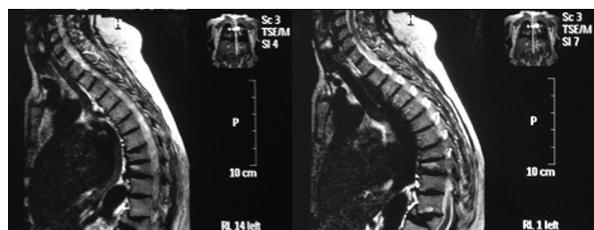


Fig.3.– Resonancia nuclear magnética de columna lumbosacra con tres fracturas vertebrales (caso 3) en mastocitosis sistémica

esencial. No se utilizaron técnicas para evaluar mastocitosis medular. Se medicó con una infusión intravenosa de ácido zoledrónico (5mg) para disminuir el dolor óseo. El hematólogo tratante no consideró necesario tratar la trombocitemia ni la mastocitosis.

### Discusión

La mastocitosis sistémica es una enfermedad clonal de los progenitores mastocíticos de la médula ósea. Los mastocitos derivan de sus progenitores hematopoyéticos y su principal factor de crecimiento es el factor de células madres (*stem cell factor, SCF*)<sup>9, 10</sup>. Los mastocitos que

están destinados a residir en tejidos periféricos, como la piel, pulmón e intestino, se originan en la médula ósea y circulan en la sangre como células precursoras CD34+ que posteriormente atraviesan las células endoteliales para depositarse en los tejidos periféricos, donde se diferencian y maduran<sup>11</sup> (forman gránulos de secreción, y expresan en su superficie otros receptores (por ej.: FcεRI, conocido como Fcεpsilon RI o receptor de la región Fc de la inmunoglobulina E, anticuerpo involucrado en fenómenos alérgicos)).

Los efectos de SCF sobre los mastocitos y sus progenitores están mediados a través de un receptor transmembrana codificado por el proto-oncogen c-kit<sup>12</sup> (KIT). SCF y KIT son dos moléculas críticas en la regulación del desarrollo, proliferación y supervivencia de los mastocitos. Por este motivo, las mutaciones que impliquen un aumento en la expresión del gen c-kit están asociadas con un aumento de la masa de mastocitos.

En la mayoría de los pacientes con mastocitosis sistémica de inicio en edad adulta se detecta una mutación de c-kit (mutación en el codón 816: Asp-816→Val: D816V)<sup>13</sup>. En la mastocitosis de la infancia dicha mutación ha sido detectada en algunos casos, al igual que la mutación c-kit Gly-839→Lys. Estos hallazgos indican lo heterogéneo de las mutaciones, aunque la más frecuente parece ser la c-kit D816V (Asp-816-Val)<sup>14-17</sup>.

En un 80% de los pacientes la mastocitosis sólo afecta a la piel. En el resto de los casos, puede estar infiltrada la médula ósea, el bazo, los ganglios o el tracto gastrointestinal. La clínica de la mastocitosis sistémica se debe a que los tejidos están ocupados por la masa de mastocitos y estos reaccionan mediante fibrosis y liberación de sustancias activas que actúan a nivel local (urticaria pigmentosa, dolor abdominal cólico, gastritis, úlcera péptica) y a nivel sistémico (cefalea, prurito, colapso vascular o rubefacción).

La afectación ósea en la mastocitosis sistémica está relacionada con la infiltración de la médula ósea por los mastocitos, y está presente en el 70% de los casos. En las imágenes radiológicas pueden coexistir tanto lesiones líticas como blásticas. La liberación de histamina por los mastocitos induce esclerosis<sup>18</sup>, lo que explicaría la presencia de lesiones osteoblásticas, y la liberación de heparina y prostaglandinas induce osteoclasia<sup>19-20</sup>.

En una reunión de consenso realizada en 2000<sup>21</sup> se describieron criterios mayores y menores para su diagnóstico. Los criterios mayores son: 1- infiltrados densos multifocales de mastocitos ( $\geq 15\%$ ) en biopsia de médula ósea, o 2- infiltrado en otro órgano extracutáneo confirmado por la técnica de la triptasa. Los criterios menores son: - infiltrados con mastocitos  $> 25\%$  con células en forma de huso en órganos extracutáneos o secciones de médula ósea o  $> 25\%$  de mastocitos atípicos en extendidos medulares - mutación del c-KIT D816V en órganos extracutáneos, - expresión de CD2 y/o CD25 en KIT + mastocitos y - triptasa sérica  $> 25$  ng/ml.

Presentamos en este trabajo tres casos clínicos que podrían ser de interés por la diferencia en el compromiso óseo a pesar de tratarse de la misma entidad.

La primera paciente se presentó con una forma típica de mastocitosis sistémica pero con una displasia ósea esclerosante desarrollada en el transcurso de su enfermedad. El diagnóstico diferencial de este caso fue un desafío. Requirió descartar una amplia gama de patologías, entre ellas tóxicos como flúor, metales pesados, las vitaminas A y D; la acción de radiaciones sobre el hueso; enfermedades hematológicas que incluyen linfomas, mieloma múltiple y mielofibrosis. Y sin perder de vista otras afecciones metabólicas óseas como la enfermedad de Paget y algunas sistémicas como la sarcoidosis. Afortunadamente, las lesiones cutáneas características por un lado, y la biopsia ósea que mostró la infiltración de mastocitos anormales, permitieron realizar el diagnóstico de certeza. Recientemente se ha descrito cómo la modulación de la vía de las cateninas es responsable de varias displasias óseas esclerosantes congénitas, entre ellas la mutación del gen LRP5, identificadas en seis familias con aumento de la densidad mineral ósea<sup>22</sup>. Otros ejemplos lo constituyen la enfermedad de Van Buchem y la esclerostosis; ambas comparten mutaciones homocigotas en el gen SOST que codifica la proteína esclerotina que se expresa exclusivamente en los osteocitos maduros<sup>23-24</sup>. Actualmente se sabe que esta proteína es un inhibidor de la vía de las cateninas que actúa inhibiendo la función del LRP5<sup>25</sup>.

Es fácil entender el aumento de la densidad mineral en las displasias óseas congénitas, sin embargo es extraño y a la vez desafiante que un adulto pueda aumentar su densidad mineral ósea luego de haber alcanzado su pico de masa ósea hacia la tercera década. Un ejemplo son los pacientes afectados con hepatitis C. El mecanismo exacto es desconocido, pero se ha propuesto que el aumento de los niveles de IGF<sub>2</sub> podría tener algún rol. Ante la falta de una explicación vinculante entre la MS y la variante esclerosante de este caso, algunas de las alteraciones descritas podrían jugar algún rol.

También se podría especular que en la mastocitosis la producción de distintas sustancias solubles o con acción local sobre el hueso por parte de los mastocitos anormales sería responsable tanto de un aumento de la resorción ósea y consecuentemente del desarrollo de osteoporosis, como así también de una exacerbación de la actividad osteoblástica con osteoesclerosis. Lamentablemente, en esta paciente los niveles de histamina, que podrían justificar los cambios osteoblásticos, estuvieron dentro del rango normal, por lo que ponen en duda esta posibilidad.

La segunda paciente se presentó con una TMEP, una forma rara de mastocitosis cutánea presente en menos del 1% de los casos, acompañada de una severa desmineralización del hueso trabecular. Las lesiones cutáneas

consistieron en máculas telangiectásicas con una coloración que varió del cobrizo al marrón, de bordes bien definidos y predominando a nivel del tronco. La TMEP es una típica afección de la vida adulta y excepcional en la infancia<sup>26</sup>. Tradicionalmente la TMEP ha sido considerada como el prototipo de la mastocitosis cutánea; a pesar de esto algunos pacientes afectados relatan síntomas de compromiso sistémico que incluyen prurito, cefaleas, enrojecimiento facial, diarrea, dolores óseos, muchos de los cuales son provocados por la liberación de mediadores sistémicos como la histamina<sup>27</sup>, como así también signos tales como esplenomegalia, osteopenia radiológica e infiltración de la médula ósea.

En la mastocitosis, una mutación en el proto-oncogen c-Kit, determina una activación de una tirosina kinasa que actúa como el receptor para el factor de crecimiento de los mastocitos<sup>28-29</sup>. A pesar que las mutaciones del c-kit no se han descrito en la mayoría de los pacientes con mastocitosis cutáneas, cuando están presentes coinciden con formas clínicas más agresivas. Cabe destacar, sin embargo, que no existen referencias en la literatura mundial de estudios sobre mutaciones del c-kit en TMEP. Sin embargo, la TMEP es una manifestación cutánea de mastocitosis. En estos casos, la elevación de los niveles de triptasa sérica puede servir como un marcador de compromiso sistémico<sup>30</sup>.

El tratamiento de los pacientes con TMEP depende de la existencia de compromiso sistémico. En aquellos pacientes con afección cutánea exclusiva, el manejo es sintomático con antihistamínicos y evitando la exposición a los factores que determinan la degranulación de los mastocitos. Existe muy escasa información sobre la utilización de terapias radiantes tales como el *dye laser* de 585-nm y el *electron beam* en las lesiones exclusivamente cutáneas. En este caso, si bien no se dispuso de una biopsia medular, la presencia de diarreas, flushes, como expresión de mediadores sistémicos, las lesiones cutáneas y el compromiso óseo marcado en una mujer de tan sólo 57 años nos hicieron sospechar fuertemente el compromiso sistémico de la mastocitosis.

Dado que en esta paciente se decidió un tratamiento sintomático, su osteoporosis con aumento del remodelado óseo, nos inclinaron al uso de un bisfosfonato como suele sugerirse en pacientes con osteoporosis y MS con estas características<sup>31</sup>. La respuesta de un marcador de resorción como la DPD, llegando a valores normales, justificó su utilidad.

La tercera paciente fue una mujer con una enfermedad de base plaquetaria “trombocitemia esencial” la cual ha sido descrita como una displasia asociada a la mastocitosis sistémica<sup>32</sup>. Esta se describe como una proliferación clonal hematológica no asociada a la progenie mastocítica y que se diagnostica en punciones de médula ósea como sucedió en este caso, provocada por raras mutaciones del c-kit a nivel yuxtamembrana

y del *loop* dominante<sup>33</sup>. La parte ósea de esta paciente se caracterizó por fracturas vertebrales múltiples ante mínimos traumatismos, con marcado dolor, asociadas a valores de densitometría ósea levemente disminuidos. Se trataría de una osteopatía fragilizante, con poco cambio en su densidad mineral, aunque con menor resistencia ósea, vinculada al compromiso provocado por la MS. Es decir, una DMO normal no descartaría mayor fragilidad ósea como se observa en esta paciente. De común acuerdo con el hematólogo tratante se decidió, en virtud del dolor y de la fragilidad ósea con tendencia a la fractura, tratar con bisfosfonatos a la paciente.

Se han notificado lesiones óseas en el 70% de los pacientes. Ellas han sido clasificadas como difusas (52%) o circunscriptas (16%), pudiendo ser escleróticas, líticas o mixtas<sup>2</sup>.

El diagnóstico de mastocitosis sistémica puede demorarse en el tiempo cuando no se encuentran lesiones cutáneas<sup>34-35</sup>. El tratamiento de la mastocitosis sistémica asociada a osteoporosis podría incluir el uso de interferón gamma, o bien de bisfosfonatos cuando existe aumento del remodelado óseo<sup>2</sup>, como intentamos en el segundo caso con la utilización de alendronato.

Una duda no fácil de aclarar en estos tres casos es que en los dos que presentaron aumento del remodelado óseo, en uno de ellos hubo una marcada osteoporosis y en el otro una displasia esclerosante, mientras que el tercero con remodelado y densitometría óseas normales presentó una variante fragilizante no osteoporótica, ya mencionada por otros autores<sup>9, 36</sup>.

En conclusión: la mastocitosis sistémica, si bien poco frecuente, debe ser considerada como una causa de osteopatía médica. Presentamos tres variantes de compromiso óseo, uno con osteoporosis, otro con una displasia esclerosante y una forma fragilizante con DMO normal. El remodelado óseo no permite distinguir las características de la enfermedad sobre el hueso. Los estudios genéticos y/o de biología molecular seguramente pondrán luz sobre esta enfermedad poco frecuente y de comportamiento variable.

**Conflictos de interés:** no hay conflictos de interés en los autores del presente trabajo.

## Bibliografía

1. Patnaik MM, Rindos M, Kouides PA, Tefferi A, Pardanani A. Systemic mastocytosis. A concise clinical and laboratory review. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 784–91.
2. Pusi T, Kennigott S, Bartl R, Baur A, Ludolph-Hauser D, Juengst D. A case of systemic mastocytosis associated with severe osteoporosis and pathologic fractures. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 537-9.
3. Akin C, Metcalfe DD. Systemic mastocytosis. *Annu Rev Med* 2004; 55: 419–32.
4. Armingaud P, Zerkak D, Lespessailles E, et al. Bone eva-

- lation in ten adults with cutaneous mastocytosis. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 170-2.
5. Asmis LM, Girardet C. Systemic mast-cell (mastocytosis). *N Engl J Med* 2002; 346: 174.
  6. Meritxell S, Holgado S, Navarro JT, et al Osteoporosis como primera manifestación de una mastocitosis sistémica. Estudio de 6 casos. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 216-8.
  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.
  8. Johansson C, Roupé G, G Lindstedt, Mellström D. Bone density, bone markers and bone radiological features in mastocytosis. *Age Ageing* 1996; 25: 1-7.
  9. Mitsui H, Furitsu T, Dvorak AM, Irani AA, Schwartz LB, Inagaki N, et al. Development of human mast cells from umbilical cord blood cells by recombinant human and murine c-kit ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 735.
  10. Rottem M, Okada T, Goff JP, Metcalfe DD. Mast cells cultured from peripheral blood of normal donors and patients with mastocytosis originate from a CD34+/FcεRI- cell population. *Blood* 1994; 84: 2489-96.
  11. Valent P. The riddle of the mast cell: c-kit ligand and missing link? *Immunol Today* 1994; 15: 111-4.
  12. Sillaber C, Strobl H, Bevec D, et al. IL-4 regulates c-kit proto-oncogene product expression in human mast and myeloid progenitor cells. *J Immunol* 1991; 147: 4224-8.
  13. Longley BJ, Metcalfe DD. A proposed classification of mastocytosis incorporating molecular genetics. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 697-701.
  14. Feger F, Ribadeau Dumas A, Leriche L, Valent P, Arock M. Kit and ckit mutations in mastocytosis: a short overview with special reference to novel molecular and diagnostic concepts. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 110-4.
  15. Akin C, Kirschenbaum AS, Semere T, Worobec AS, Scout LM, Metcalfe DD. Analysis of the surface expression of c-kit and occurrence of the c-kit Asp816Val activating mutation in T cells, B cells, and myelomonocytic cells in patients with mastocytosis. *Exp Hematol* 2000; 28: 140-7.
  16. Yavuz AS, Lipsky PE, Yavuz S, Metcalfe DD, Akin C. Evidence for the involvement of a hematopoietic progenitor cell in systemic mastocytosis from single cell analysis of mutations in the c-kit gene. *Blood* 2002; 100: 661-5.
  17. Longley BJ, Metcalfe DD, Tharp M, et al. Activating and dominant inactivating c-kit catalytic domain mutations in distinct forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1609-14.
  18. Mohler III ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103:1522-8.
  19. Goldfaber P. Heparin enhancement of factors stimulating bone resorption in tissue culture. *Science* 1965; 147: 407-8.
  20. Klein DC, Raisz LG. Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology* 1970; 86: 1436-40.
  21. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25: 603-25.
  22. Van Wesenbeeck L, Cleiren E, Gram J, et al. Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 763-71.
  23. Belemans W, Ebeling M, Patel N, et al. Increased bone density in sclerostosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet* 2001; 10: 537-43.
  24. Balemans W, Patel N, Ebeling M, et al. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. *J Med Genet* 2002; 39: 91-7.
  25. Ott SM. Sclerostin and Wnt Signaling-the pathway to bone strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6741-3.
  26. Sarkany R, Monk B, Handfield-Jones S. Telangiectasia macularis eruptiva perstans: a case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 38-9.
  27. Barbie DA, DeAngelo DJ. Systemic Mastocytosis: current classification and novel therapeutical options. *Clin Adv Hematol Oncology* 2006; 4: 768-75.
  28. Nagata H, Worobec AS, Oh CK, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 10560-4.
  29. Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, et al. The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *J Clin Invest* 1995; 96: 2702-10.
  30. Ludolph-Hauser D, Rueff F, Sommerhoff C, Przybilla B. Tryptase, a marker for the activation and localization of mast cells. *Hautarzt* 1999; 50: 556-61.
  31. 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: 1838-41.
  32. Le Tourneau A, Gaulard P, D'Agay MF, et al. Primary thrombocythaemia associated with systemic mastocytosis: a report of five cases. *Br J Haematol* 1991; 79: 84-9.
  33. Fritsche-Polanz R, Jordan JH, Feix A, et al. Mutation analysis of C-KIT in patients with myelodysplastic syndromes without mastocytosis and cases of systemic mastocytosis. *Br J Haematol* 2001; 113: 357-64.
  34. Katsuda S, Okada Y, Oda Y, et al. Systemic mastocytosis without cutaneous involvement. *Acta Pathol Jpn* 1987; 37: 167-77.
  35. Roberts LJ II, Fields JP, Oates JA. Mastocytosis without urticaria pigmentosa: a frequently unrecognized cause of recurrent syncope. *Trans Assoc Am Physicians* 1982; 95: 36-41.
  36. Pardanani A, Baek JY, Li CY, Butterfield JH, Tefferi A. Systemic mast cell disease without associated hematologic disorder: a combined retrospective and prospective study. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1169-75.