

KEMİĞİN PAGET HASTALIĞI

(Paget's Disease of Bone)

Umur Demirci*, İdris İnce*, Ayşegül Zobi Akpolat**, İsmail Cengiz**, Ümit B. Üre**,
M. Kemal Serez**, A. Kadir Ergen**, A. Baki Kumbasar***

Özet

Paget Hastalığı kemiklerin kronik fokal bir hastalıdır. Genellikle orta ve ilerleyen yaşlarda sıklığı artmaktadır. Erkeklerde kadımlara oranla daha sıktır. Patolojisinde osteoklastlar tarafından kemik rezorbsiyonunun artması ve takiben remodelling artışı sonucu anormal kemik mimarisi ile karakterize metabolik kemik hastalıdır. Tanı genellikle klinik belirtiler, radyolojik bulgular ya da biokimyasal değışikliklerin artışı ile konur. Tedavide bifosfanatlarla yanıt çok iyidir. Osteojenik sarkoma dejenerasyonu açısından takip edilmelidir.

Burada Paget hastalığı tanısı konulan 2 vaka sunulmuştur. İlk vakanın 1 yıl önce tanısı konulmuş olup tedaviyle radyolojik ve biokimyasal iyileşme sağlanmıştır. Diğer vakanın ise tedavisi devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Paget Hastalığı, Alkalen fosfataz

Summary

Paget Disease (PD) is a chronic focal disease of bone. Usually, the frequency of the disease increases in middle and further ages. The PD occurs in males more often than females. It is a metabolic bone disease characterized by anormal bone structure with underlying pathology of increased bone resorption by osteoclasts and increased remodelling. It is usually diagnosed with clinical signs, radiological findings and biochemical changes. Response to the treatment with bisphosphonates is very well. It must be followed up for the degeneration to the osteosarkoma.

We report 2 cases with PD diagnosis. First patient was diagnosed 1 years ago and after treatment we had radiological and biochemical response, other patient's treatment is still going on.

Key words: Paget disease, alkaline phosphatase

* S.B. Haseki E.A.H. 3. Dahiliye Servisi, Asistan Doktor

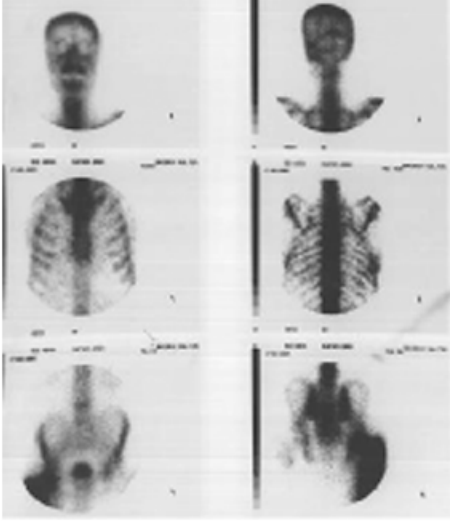
** S.B. Haseki E.A.H. 3. Dahiliye Servisi, Uzman Doktor

*** S.B. Haseki E.A.H. 3. Dahiliye Servisi Klinik Şefi

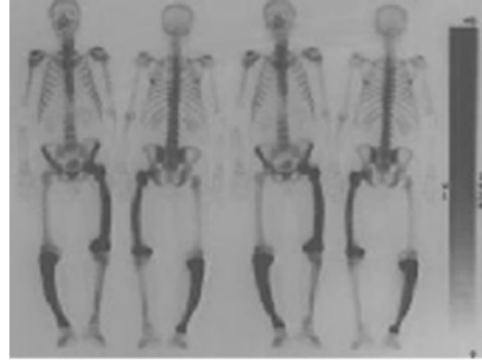
OLGU 1

Yaklaşık 1 yıl önce genel kontrol tetkikleri sırasında Alkali Fosfataz (AF): 875 değerlerinde yükseklik saptanan hastanın fizik muayenesinde hipertansiyon (TA:170/90 mmHg) dışında patoloji saptanmadı. Alışkanlık olarak sigara 2 paket/ gün/ 36 yıl kullanma dışında özellik saptanmadı. Laboratuvar değerlerinde AF yüksekliği dışında patoloji saptanmadı. Direkt kemik grafilerinde sağ femur proksimal shaftında intertrokanterik bölgeden başlayarak distale doğru yaklaşık 25cm uzanan, iyi sınırlı, expansif karakterde, kemikte korteksin incelerek kortikomedüller bileşkenin kaybolduğu, kaba trabeküler yapı izlenen lezyon alanı mevcuttur. Öncelikle Paget hastalığı veya monoostotik fibröz displazi lehine değerlendirilmiş olarak yorumlandı. Tüm vücut kemik sintigrafisinde sağ femur boynunda artmış osteoblastik aktivite saptandı. Hastanın PSA, fPSA, PTH değerleri normal saptandı. Tüm batın USG'de sağ böbrek alt polde 8-9 mm çapında iki adet kalkül saptandı. Primer kemik tümörlerinden ekarte edilmesi amacı ile çekilen Pelvik-uyluk MR'da femur proksimal metafizde kortek-medulla hattında kısmen düzenli görünümde izlenen komşu kemik kortekste konsantrik olarak genişlemeye yol açan ve santral kesimde hafif kontrast tutulumunun izlendiği ve fokal heterojen hipertrofi izlenmiş olup ön planda yaş grubu ve kitle kontur özelliği dikkate alınarak Paget hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Ayırıcı tanıda primer kemik tümörü düşünülmüştür şeklinde yorumlanması sebebi ile sağ femur tru-cut kemik biopsisi yapıldı. Biyopsi sonucunda osteoblastik ve osteoklastik aktivitede artış ile birlikte kemik trabeküllerinde mozaik paterni, ilik mesafesinde fibrozis olarak yorumlandı. Paget hastalığı tanısı konulan hastaya Pamidronat 30mg/ 3gün/ aylık i.v infüzyon tedavisi başlandı. 3 kür tedavi sonrası AF değerlerinde düzelme ve radyolojik iyileşme sağlanarak 6 ayda bir kontrole çağrıldı.

Resim 1. Sağ femur boynunda artmış osteoblastik aktivite



Resim 2. Sol femur ve sağ tibiada ekspansif tarzda diffüz artmış aktivite tutulumu



OLGU 2

Yaklaşık 10 aydan beri sol el 3. parmak ve sağ tibiada eğrilik geliştiğini fark eden hastanın özellikle hareketle artan istirahatte azalan sırt ağrıları oluyormuş. Poliklinik kontrolleri sırasında AF: 396 yükseklik saptandı. Alışkanlık olarak sigara 1 paket/ gün/ 30 yıl dışında özellik saptanmadı. Hastanın fizik muayenesinde sağ alt bacak varus deformitesi ve sol el 3. parmakta eğrilik dışında patoloji saptanmadı. Laboratuvar değerlerinde AF yüksekliği dışında patoloji saptanmadı. Hastanın direkt kemik grafilerinde sağ tibia metafiz ve diafizinde yaygın skleroz, kortikal kemikte kalınlaşma, tibia diafizinde kalınlaşma ve eğilme (kılıç kını tibia) izlendi. Ön planda Paget hastalığı ile uyumlu görünüm olup prostat karsinomu ile ayırıcı tanısı yapılması önerildi. PSA, fPSA, PTH değerleri normal olarak saptandı. Üriner sistem USG'sinde patoloji saptanmadı. Tüm vucut kemik sintigrafisinde sol femur ve sağ tibia ekspansif tarzda diffüz artmış aktivite tutulumu izlenmekte olup Paget hastalığı ile uyumlu olarak saptandı. Paget hastalığı tanısı konulan hastaya Pamidronat 30 mg/ 3gün/ ay ilk tedavisi uygulandı. Hasta 1ay sonra kontrole çağrıldı.

Resim 3. Sağ tibiada kılıç kını deformitesi



TARTIŞMA

Paget hastalığı (Osteitis deformans) geriatric yaş grubunda osteoporozdan sonra 2. sıklıkta görülen bir hastalık olması nedeniyle önemlidir. 50 yaş üzerinde prevalansı %3.4 iken 85 yaş üzerinde %9 olarak bildirilmiştir ⁽¹⁾. Bizim her iki hastamızda 60 yaş üzerindedir. Paget hastalığı kemiklerin kronik fokal bir hastalığıdır. AF yüksekliği ile birlikte kemik grafileri tanıda yeterli olabilmektedir. Hastaların %20'si monostotik tutulum yani tek kemik tutulumu ile prezente olurlar. Bizim hastalarımızdan biri monostotik, diğeri poliostotik tutulumludur. İskelette her bölgede tutulum olmakla birlikte pelvis, aksiyal iskelet, kafatası ve ağırlık taşıyan kemikler daha sık etkilenmektedir ⁽²⁾. Erkeklerde kadınlara göre hafifçe daha sık görülür. Genetik yatkınlık, coğrafik faktörler ve viral enfeksiyonlar hastalık oluşumunda düşünülmektedir. Paget

hastalığın etyolojik nedeni bilinmese de primer defekt osteoklastın bir anormalliği gibi düşünülmekte ve osteoklastlardaki viral nükleokapsid benzeri yapıların saptanması nedeni ile viral etyoloji düşünülmektedir. Paramiksovirusler (kızamık virüsü, respiratuvar sinsisyal virüs) etyolojik ajanlar olarak suçlanmıştır (3). Hastalarda aile öyküsü %15 ile %50 arasında bildirilmiştir. Yapılan aile çalışmalarında Paget'li hastaların birinci derece yakınlarında hastalık gelişme riski yedi kat artmıştır (4). Hastalarda artmış HLA DQW-1 pozitifliği saptanmıştır (5,6). Klinik olarak hastaların tanı sırasında %10-20'si asemptomatik olup, semptomatik hastaların ise en sık başvuru yakınması kemik ağrısıdır. Diğer belirtileri kemik deformitesi, kafatası büyümesi, kırıklar, nörolojik defisitler ve nadiren de yüksek debili kalp yetmezliğidir (7). İlk hastamız genel kontrol sırasında asemptomatik olarak tanı almışken ikinci hastamızda kemik ağrısı ve belirgin kemik deformitesi (kılıç kını tibia) saptanmıştır. Laboratuvar olarak AF yüksekliği dışında osteoblastik aktivite artışına bağlı olarak osteokalsin düzeyi artmıştır, artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak üriner hidrokisprolin ve pridolin atılımı da artmıştır (8,9). Ayırıcı tanı için serum kalsiyum, fosfor, transaminazlar, kolestaz enzimleri, tiroid hormonları, PTH ve D vitamini, tümör belirteçlerinden (fPSA, PSA) bakılması gereklidir. AF düzeyi hastalık aktivitesi ile koreledir (10). Hastalarımızda GGT ve transaminaz değerleri normal olduğu için hepatobiliyer sisteme ait patolojilerden uzaklaşıldı. İntestinal kaynaklı AF yüksekliğine neden olacak patoloji yoktu. AF izoenzim elektroforezinde kemik kaynaklı AF yüksek saptandı. Kalsiyum, fosfor, PTH, D vitamini değerlerinin normal olması üzerine osteomalazi ve hiperparatiroidi tanılarından uzaklaşıldı. Hipertiroidisi yoktu. Hastalığın en sık radyolojik bulgusu osteofokal-osteolitik lezyonlardır. Hastalık osteolitik fazdan osteoblastik aktivitenin arttığı mikst faza ilerler son olarak da sklerotik faza ait radyolojik bulgular izlenir. Hastalarda kafatası deformiteleri, vertebra cisimlerinde genişleme ve yük taşıyan kemiklerde deformiteler görülür. İlk hastamız başlangıç fazında, osteolitik faz, ikinci hastamız ise sklerotik fazdaki radyolojik bulgular ile uyumluydu. Kemik sintigrafisi tanısal olarak radyografik daha az spesifik olsa da direkt kemik grafilerinde görülemeyen Pagetik lezyonların %15-30'unu tanımlayabilir. Tanı sırasında yaygınlığı saptamak amacı ile tüm hastalara kemik sintigrafisi yapılmalıdır (2). İki hastamızda da paget ile uyumlu sintigrafik bulgular mevcuttu, bir hastamız monostotik iken, femur tutulumu, diğer hastamızda poliestotik tutulum saptandı. Kemik biyopsisi Paget hastalığı tanısı net değilse veya osteogenik sarkom, metastatik karsinom ile ayırıcı tanısında uygulanmalıdır (1). Paget hastalığında primer bozukluk osteoklastik kemik rezorsiyonunda artış sonucu oluşan lokalize kemik kayıbdır, aynı zamanda kemiğin remodelling hızı belirgin olarak artmıştır. Bizim ilk hastamızda malignite ile ayırım yapılması amacıyla biyopsi uygulandı ve sonucu osteoblastik ve osteoklastik aktivitede artış ile birlikte kemik trabeküllerinde mozaik paterni olarak yorumlandı. Komplikasyon olarak kemik kırıkları, hiperkalsemi, hiperürisemi, işitme kaybı, yüksek debili kalp yetmezliği ve nadiren de osteojenik sarkoma transformasyon görülebilir (11).

Tedavi endikasyonları; semptomların varlığı, osteolitik asemptomatik hastalık, aktif asemptomatik hastalık, ağrıyı kaldıran kemiklerin tutulumu, ana eklemlere komşu alanlarda, vertebral gövdelerde, kafatasında tutulum, genç hastalar, pagetik kemikte ortopedik cerrahi uygulama öncesidir.

KAYNAKLAR

1. Ankom MA, Shapiro JR. Paget's disease of bone (osteitis Deformans) *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1025-1033
2. Fogelman I, Collier BD, Brown ML. Bone scintigraphy. Part 3: Bone scanning in metabolic bone disease. *J Nucl Med* 1998; 34: 2247
3. Mills BG. Etiology and pathophysiology of Paget's disease. *Endocrinologist* 1997; 7: 222
4. Siris ES, Otaman R, Flaster E, Kelsey JL. Familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 495
5. Siris ES. Epidemiological aspects of Paget's disease: Family history and relationship to other medical conditions. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 222-5
6. Hocking L, Slee F, Halsam SI, Cundy T, Nicholson G, Van Huel W, Ralston SH. Familial Paget's disease of bone: Patterns of inheritance and frequency of linkage to chromosome 18q. *Bone* 2000; 26(6): 577-80
7. Papapoulos SE. Paget's disease of bone: Clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. *Baillieres Clin Endocrinol* 1997; 11:117
8. Sinigaglia L, Varenna M, Bineli L, Beltrametti P, Zucchi F, Arrigoni M, Frignani S, Abbiati G. Serum levels of pyridinium crosslinks in postmenopausal women and im Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 1997;61: 279-84
9. Siris ES. Paget's Disease of Bone. Ed, Favus MJ In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Philadelphia, Newyork: Lippincott-Raven 1996, ed 3.pp.409-19
10. Tiegs RD. Paget's disease of bone: indications for treatment and goals of therapy. *Clin Ther* 1997; 19: 1309-29
11. Hadjipavlou A, Lander P, Srolovitz H, Enker IP: Malignant transformation in Paget's disease of bone. *Cancer* 1992; 70: 2802