

Paget hastalığında alendronat tedavisine yanıt veren baş ağrısı olgusu

Headache case that responded to alendronate treatment in Paget's disease

Dilek BOZKURT, Fazilet HIZ, Meral ÇINAR, Meltem CAN



Özet

Paget hastalığı kemik ağrısı, deformitesi, patolojik kırıklar, nörolojik bulgularla (baş ağrısı, işitme kaybı, tinnitus vb.) kendini gösteren kronik, fokal bir iskelet hastalığıdır. İleri yaş grubunda sık görülür. Etiyolojisinde viral ve genetik faktörler rol oynar. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Tanı sıklıkla radyografi çekilirken rastlantısal bir bulgu olarak veya beklenmeyen serum alkalin fosfataz yüksekliği ile konur. Gelişebilecek kemik deformiteleri ve nörolojik komplikasyonlar nedeniyle yaşam kalitesi olumsuz etkilenir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önem taşır. Tedavide en sık kullanılan ilaçlar bifosfanatlardır. Bu yazıda, baş ağrısı yakınması ile başvuran ve Paget hastalığı tanısı alan bir olgu sunuldu. Paget hastalığının tanı ve tedavisi, nörolojik komplikasyonları literatür ışığında gözden geçirildi.

Anahtar sözcükler: Alendronat; alkalin fosfataz; baş ağrısı; Paget hastalığı.

Summary

Paget's disease of the bone is a chronic, focal skeletal disease characterized by bone pain and deformity, pathological fractures and neurological symptoms such as headache, hearing loss and tinnitus, etc. The frequency of the disease increases in later ages. Viral and genetical factors play a role in the etiology. The majority of cases are asymptomatic. It is often diagnosed with an incidental finding on radiography or with an unexpected high serum alkaline phosphatase level. Bone fractures or neurological complications can negatively affect the quality of life. Early diagnosis and treatment are thus very important. Bisphosphonates are the most frequently used medication in the treatment. We present a case who sought medical help because of headache and was diagnosed as Paget's disease. Neurological complications and the diagnosis and treatment of Paget's disease are reviewed in the literature.

Key words: Alendronate; alkaline phosphatase; headache; Paget's disease.

46. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur (4-9 Aralık 2010, Antalya).
Presented at the 46th National Neurology Congress (December 4-9, 2010, Antalya, Turkey).

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul
Department of Neurology, Taksim Education and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted) 16.02.2011 Düzeltme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision) 19.09.2011

İletişim (Correspondence): Dr. Dilek Bozkurt, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Siraselviler Cad., No: 112, Beyoğlu, İstanbul, Turkey.
Tel: +90 - 212 - 252 43 00 **e-posta (e-mail):** drdilekbozkurt@hotmail.com

Giriş

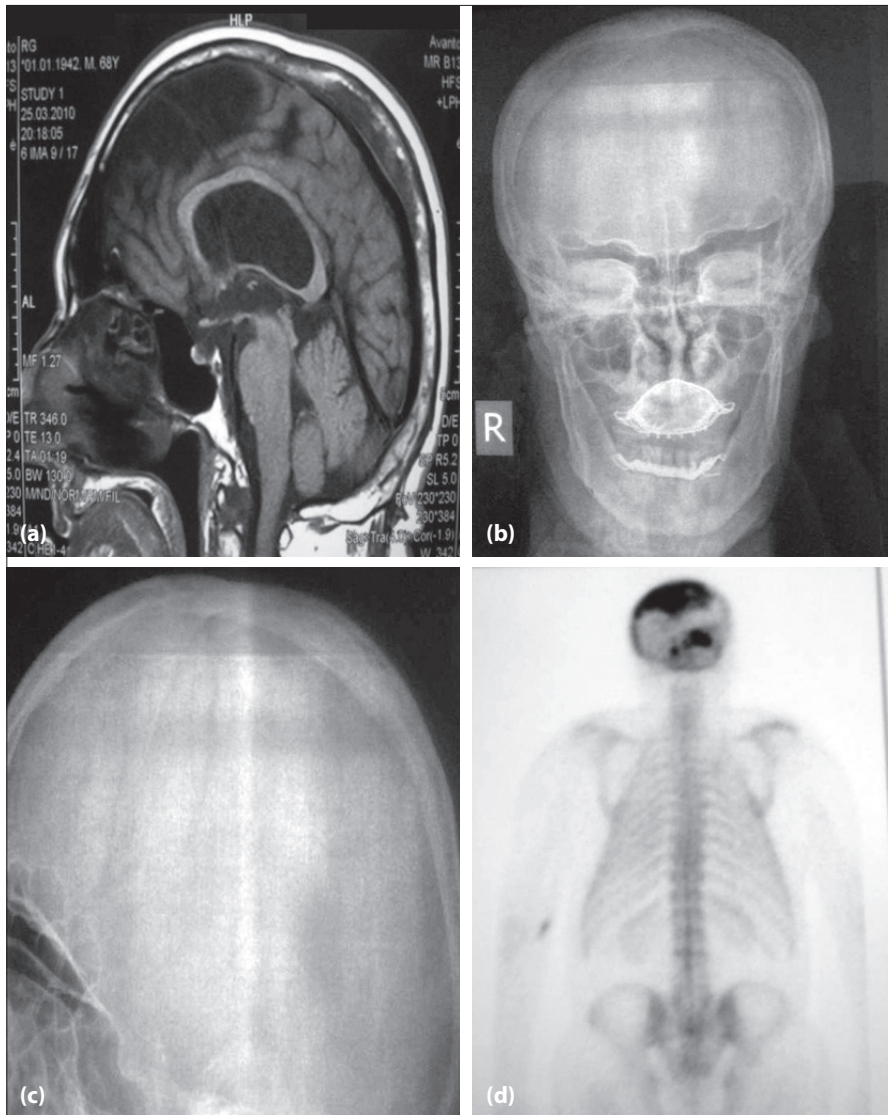
Paget hastalığı, kemik ağrısına neden olan, anormal kemik rezorpsiyonu ve formasyonu ile kendini gösteren fokal bir iskelet hastalığıdır. İleri yaş grubunda sık görülür. İskelet deformiteleri, patolojik kırık, kronik sırt ağrısı, eklem ağrısı, işitme kaybı ve baş ağrısına sebep olabilir. Tanı, sıklıkla radyografi çekilirken rastlantısal bir bulgu olarak veya serum alkalin fosfat (ALP) düzeyindeki artışla konur. Yaşam kalitesini olumsuz etkilediği için erken tanı ve tedavi önem taşır. Tedavide sıklıkla bifosfanatlar kullanılır.^[1-3]

Olgu Sunumu

Altmış sekiz yaşında erkek hasta, bir yıldır süreklilik gösteren sağ pariyetal bölgede, zonklayıcı tarzda ağrı nedeniyle incelendi.

Fizik ve nörolojik muayenesinde özellik saptanmayan hastanın, kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) serebral atrofi dışında kalvaryal kemiklerde pariyetal bölgede belirgin diploik mesafede heterojenite, verteks düzeyinde kemik kalınlığında artış ve kontür düzensizlikleri izlendi (Şekil 1a). Kraniyal grafide ise diploe mesafesi artmış, kalvaryum sklerotik görünümde, fronto-pariyetal alanlarda litik ve sklerotik odaklar görüldü (Şekil 1b, c).

Rutin biyokimya incelemeleri ve parathormon düzeyi normaldi. Serum osteokalsin (54 ng/ml), ALP (170 U/L) ve idrarda deokspiridinolin (8.4 pmol/µmol) değerleri yüksekti. 24 saatlik ve spot idrarda Ca değerleri normaldi. Tüm vücut kemik sintigrafisinde kafa kemiklerinde yaygın artmış osteoblastik aktivite birikimi izlendi (Şekil 1d). Odiyometri testi normaldi. Minimal test skoru 28/30 idi. Bu bul-



Şekil 1. (a) Kraniyal MRG'de kalvaryal kemiklerde pariyetal bölgede belirgin diploik mesafede heterojenite, verteks düzeyinde kemik kalınlığında artış ve kontür düzensizlikleri. (b, c) AP ve lateral kraniyografide diploe mesafesi artmış, kalvaryum sklerotik görünümde, fronto-pariyetal alanlarda litik ve sklerotik odaklar. (d) Tüm vücut kemik sintigrafisinde kafa kemiklerinde yaygın artmış osteoblastik aktivite birikimi.

gularla Paget hastalığı tanısı alan hastaya 40 mg/g alendronat tedavisi başlandı. Üç ay sonraki kontrolünde baş ağrısı yakınmasının kaybolduğu, ALP düzeyinin (135 U/L) düştüğü görüldü.

Tartışma

Paget hastalığının 50 yaş üzerinde prevalansı %3-4 iken 85 yaş üzerinde %9 olarak bildirilmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Kemik ile olan anatomik ilişkileri nedeniyle beyin, spinal kord, kauda equina, spinal kökler ve kraniyal sinirler etkilenebilir. Nörolojik sendromlar nadir olmakla birlikte başağrısı, demans, beyin sapı ve serebellar disfonksiyon, kraniyal nöropati, miyelopati, kauda equina sendromu ve radikülopatiye neden olabilir. Komplikasyonlar nedeniyle erken tanı ve tedavi önem taşımaktadır.^[3-5] Olgumuzda, bir yıldır devam eden, başlangıçta aralıklı ve hafif olan daha sonra sürekli gösteren, şiddetli, zonklayıcı başağrısı mevcuttu. Başağrısı analjeziklere yanıt vermemekteydi.

Klinik çoğu zaman asemptomatiktir. Tüm olguların %10-30'unu oluşturan semptomatik vakaların en belirgin şikayeti ağrıdır. Ağrı sabit, derin, istirahatte, gün boyu sürebilen ve özellikle geceleri çok rahatsız edici tarzdadır. Ağrının yarısı eklem ağrısı (diz, kalça, omurga) diğer yarısı kemik kaynaklıdır.^[6,7] Ağrı, sıklıkla uzun kemiklerin eğilmesi ve kafatası genişlemesi sonucu gelişen kemik deformitelerine bağlıdır.^[8] Ağrıya bağlı yaşam kalitesi olumsuz etkilenir.^[4,9] Kafatasının etkilenmesi sonucu başağrısı, demans, işitme kaybı, tinnitus, kraniyal sinir tutulumu (özellikle orbital sinir tutulumu) görülürken, kafa tabanı tutulumunda ise platibazi, baziller invaginasyon, baziller impresyon, hidrosefali ve vertebroziler yetmezlik gelişebilir. Pagetik kemik ve üstündeki deri oldukça vaskülarize olduğu için yerel hipertermi ve hipertrofi gelişir. Bu tablo kafatasında olursa temporal arteritle karışabilir.^[5-8]

Laboratuvar bulgularında serum Ca, Mg, fosfor ve PTH düzeyleri genellikle normaldir. Kemik turnover ölçümleri hem hastalık aktivitesini hem de tedaviye cevabı objektif olarak değerlendirmeyi sağlar. Esas olarak, ALP düzeylerindeki artış önemli bir göstergedir ve genellikle hastalık aktivitesiyle koreledir. Osteokalsin, osteoblastlarda yapılan bir proteindir ve yüksek kemik 'turnover'ı olan durumlarda

serum seviyeleri artar. Artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak idrarda hidroksiprolin ve deoksipridinolin atılımı da artmıştır.^[3,8,10] Hastamızın, serum ALP ve osteokalsin, idrarda deoksipridinolin değerleri yüksekti.

Radyolojik olarak osteolitik fazdan osteoblastik aktivitenin arttığı mikst faza ilerler son olarak da sklerotik faza ait bulgular gözlenir. Vücuttaki her kemiği etkileyebilir. Pelvik kemikler ve sakrum %60, omurga %50, kafatası ve uzun kemikler %40, tibia, humerus ve klavikula %20 oranında tutulur. Tipik olarak tek kemik tutulumu (monostotik) veya birkaç kemik tutulumu (poliostotik) gözlenir. Olguların %17'si monostotiktir. Kafatasındaki osteolitik lezyonlar osteoporosis sirkumskripta olarak adlandırılır. Bu değişiklikler sıklıkla frontal ve oksipital bölgeden başlar ve tüm başa yayılır.^[8,11] Hastalığın erken evrelerinde aralıklı ve hafif olabilen başağrılarını, pagetik kemik değişikliklerinin arttığı ileri evrelerde devamlı ve şiddetli hale gelebilir. Olgumuzda da sağ pariyetal bölgedeki ağrının seyri bu özellikte idi.

Baş ağrısı ayırıcı tanısı amacıyla yapılan Kraniyal MRG'de Paget hastalığı düşünülmesi üzerine istenen serum ALP ve osteokalsin, idrarda deoksipridinolin değerleri yüksekti. Kraniyal grafide ise diploe mesafesi artmış, kalvaryum sklerotik görünümde, fronto-pariyetal alanlarda litik ve sklerotik odaklar 2. evre hastalıkla uyumlu bulundu. Tüm hastalarda tanı sırasında hastalığın yaygınlığını saptamak amacıyla kemik sintigrafisi yapılmalıdır. Radyografik bulgular oldukça karakteristik ise de, kemik sintigrafisi Paget lezyonları için daha duyarlıdır.^[6,12] Hastamızda tüm vücut kemik sintigrafisinde sadece kafa kemiklerinde yaygın artmış osteoblastik aktivite birikimi izlendi ve hasta monostotik tutulum olarak değerlendirildi.

Tedavi endikasyonları arasında kemik ağrısı, deformite, kırık, ağırlık taşıyan kemiklerde osteolitik lezyon, kafatası tutulumu, progresif nörolojik semptomlar, 55 yaş altı hastalar ve serum ALP değerinin 2 katından fazla olması yer alır. Cerrahi dekompresyon, ventriküler şant ve medikal tedavi (2. kuşak bifosfanatlar ve kalsitonin) tedavi seçenekleri arasındadır. Tedavi seçimi nörolojik defisitinin şiddetine ve yayılma hızına bağlıdır. Medikal tedavide en iyi cevap kemik rezorpsiyonunu güçlü olarak inhibe

eden bifosfanatlarla elde edilir. Tedavinin amacı kemik ağrısını ortadan kaldırmak, kemik yapım-yıkım ürünlerini normal düzeye çekmek ve uzun dönem kemik, eklem ve nörolojik komplikasyonları önlemektir.^[5,8,11,13]

Paget hastalığına bağlı kraniyal tutulumu olan hastamıza 6 ay süreyle kullanmak üzere 40 mg/g alendronat tedavisi başlandı. Üç ay sonraki kontrolünde baş ağrısının kaybolduğu, ALP düzeyinin düştüğü görüldü. Donath ve ark.^[14] yaptıkları çalışmada, kafatası tutulumu olan hastalarda bifosfonat tedavisi verildikten sonra nörolojik semptomların iyileştiğini ve işitme kaybının ilerlemediğini bildirmiştir. Literatürde, baş ağrısı yakınması ile başvuran (biri genç diğeri yaşlı olgu) ve Paget hastalığı tanısı olarak bifosfanat tedavisiyle semptomları düzelen olgu sunumları vardır.^[15,16]

Sonuç olarak, Paget hastalığı baş ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda, diğer nedenler dışlandıktan sonra düşünülmesi gereken bir hastalıktır. Erken dönemde kraniyal grafi ve laboratuvar incelemelerle kolaylıkla tanı konup tedavi edilebilmesi, gelişebilecek kemik deformiteleri ve nörolojik komplikasyonları önlemeye olanak sağlar.

Kaynaklar

1. Vedin Balci N. Kemiğin Paget hastalığı. Türkiye Klinikleri Ortopedi Travmatoloji Özel Dergisi 2010;3(2):73-81.
2. Varena M, Zucchi F, Galli L, Manara M, De Marco G, Sinigaglia L. Demographic and clinical features related to a symptomatic onset of Paget's disease of bone. J Rheumatol 2010;37(1):155-60.

3. Ankrom MA, Shapiro JR. Paget's disease of bone (osteitis deformans). J Am Geriatr Soc 1998;46(8):1025-33.
4. Seton M, Moses AM, Bode RK, Schwartz C. Paget's disease of bone: the skeletal distribution, complications and quality of life as perceived by patients. Bone 2011;48(2):281-5.
5. Poncelet A. The neurologic complications of Paget's disease. J Bone Miner Res 1999;14 Suppl 2:88-91.
6. Devogelaer JP, Deuchaisnes CH. Paget's disease of bone. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 3th ed. London: Mosby; 2003. p. 2139-47.
7. Crisp AJ. Paget's disease of bone. In: Madison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, editors. Oxford textbook of rheumatology. 2nd ed. New York: Oxford Medical Publications; 1998. p. 1610-17.
8. Colina M, La Corte R, De Leonardis F, Trotta F. Paget's disease of bone: a review. Rheumatol Int 2008;28(11):1069-75.
9. Saraux A, Brun-Strang C, Mimaud V, Vigneron AM, Lafuma A. Epidemiology, impact, management, and cost of Paget's disease of bone in France. Joint Bone Spine 2007;74(1):90-5.
10. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. Endocr Rev 1996;17(4):333-68.
11. Adam M, Leblebici B. Kemiğin Paget hastalığı. Arşiv 2007;16(4):283-96.
12. Altman RD. Paget's disease of bone: rheumatologic complications. Bone 1999;24(5 Suppl):47-48.
13. Peris P, Alvarez L, Vidal S, Kasper D, Leeming DJ, Monegal A, et al. Biochemical response to bisphosphonate therapy in pagetic patients with skull involvement. Calcif Tissue Int 2006;79(1):22-6.
14. Donath J, Krasznai M, Fornet B, Gergely P Jr, Poór G. Effect of bisphosphonate treatment in patients with Paget's disease of the skull. Rheumatology (Oxford) 2004;43(1):89-94.
15. Zillikens MC, Ginai AZ, Pols HA. A young woman with headaches and skull anomalies: a long road to the diagnosis 'Paget's disease'. [Article in Dutch] Ned Tijdschr Geneesk 2006;150(39):2150-4. [Abstract]
16. Hız F, Karagöl T, Çınar M, Eyiipgil T, Turgut C, Erdoğan A. Kranial Paget hastalığı: Olgu sunumu. Türk Nörol Derg 2007;13(2):122-26.