

Kemiğin Paget Hastalığı

Nail BAMBUL (*), Ayşe N. ERBAKAN (**), Zeliha AKSOY (***), Nilüfer SONER (***),
Gamze Gököz DOĞU (***)

SUMMARY

Paget's Disease of Bone

Paget's disease of bone (osteitis deformans) is a focal and chronic skeletal disorder characterized by an accelerated rate of bone turnover with excessive resorption and formation of bone. Most of the patients are asymptomatic. Main clinical manifestations of Paget's disease in symptomatic patients are pain, deformities and fractures in affected areas. Paget's disease should be strongly suspected in a healthy older patient who has a high serum alkaline phosphatase concentration, a normal serum calcium concentration, and no evidence of hepatobiliary disease. A radionuclide bone scan is more sensitive than plain radiographies in identifying pagetic bone lesions. Serum calcium and phosphorus concentrations are normal in most patients with Paget's disease. However, hypercalcemia, hypocalcemia, primary or secondary hyperparathyroidism can occur. Primary indications for treatment are to relieve symptoms and to treat or prevent complications associated with the disease. Calcitonin and bisphosphonates are specific antipagetic drugs.

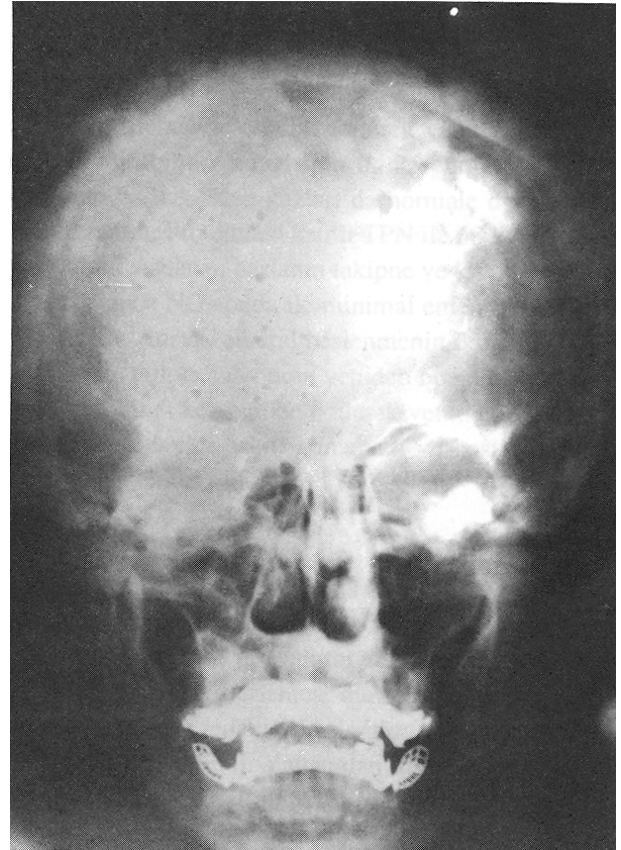
Key words: *Paget's disease, osteitis deformans, alkaline phosphatase*

Anahtar kelimeler: *Paget hastalığı, osteitis deformans, alkalen fosfataz*

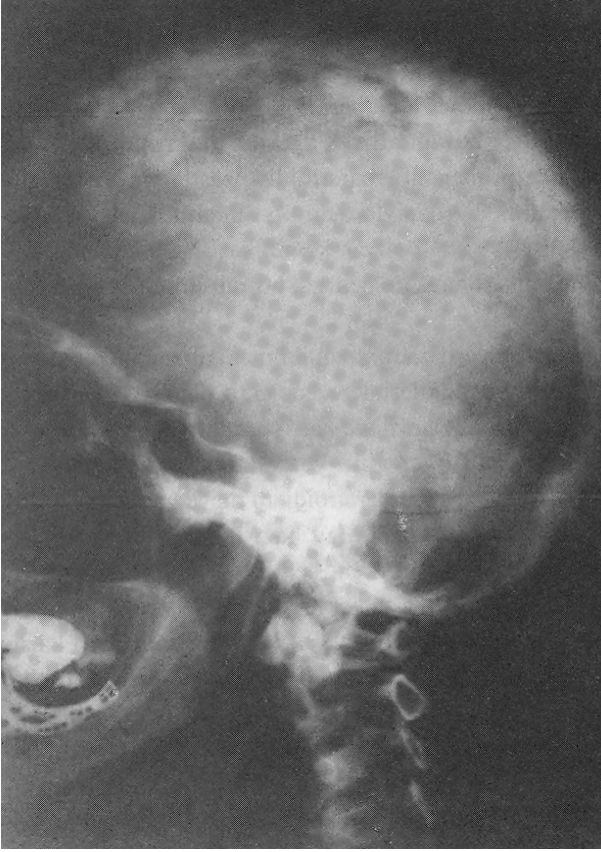
Kemiğin Paget hastalığı (osteitis deformans), kemikte artmış rezorbsiyon, formasyon ve mineralizasyonla kendini gösteren, fokal ve kronik bir iskelet sistemi hastalığıdır (1). Osteoporozdan sonra kemiğin en sık görülen hastalığıdır. İngiltere başta olmak üzere, Anglo-Sakson ülkelerinde sık görülür. Kadın ve erkeklerde eşit olmak üzere 40 yaş üstünde görülme oranı % 3'tür. Etiyolojisi kesin değildir, genetik ve viral faktörler sorumlu tutulmaktadır. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptomatik olanlar ise kemikte ağrı, deformite veya fraktür nedeniyle başvururlar (2). Bu makalede, kemiğin Paget hastalığı tanısı alan bir olgu sunularak hastalığa dikkat çekilmek istenmiştir.

OLGU

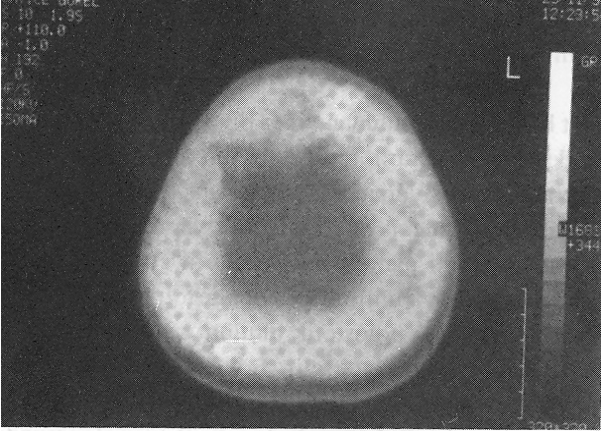
58 yaşında bayan hasta birimize baş ağrısı ile başvurdu. Hastanın, yaklaşık 4 yıldır devam eden, yaygın, gece uykudan uyandıran, analjeziklere cevapsız bir ağrısı vardı. Geliş TA120/80 mmHg, nabız 80/dk idi. Fizik muayenesinde özellik yoktu. Rutin tetkiklerinde glukoz 111 mg/dL, üre 29 mg/dL, kreatinin 0.9 mg/dL, ürik asit 2.9 mg/dL, albumin 3.5 g/dL, globulin 3.3 g/dL, alkalen fosfataz 504 U/L, kalsiyum 10.8 mg, fosfor 4.5 mg, lökosit 9100, Hb 12.2 g/dL, Hct % 37.3, trombosit 343.000, ESR 58 mm/st idi. Diğer rutinlerinde



Resim 1. P-A düz kraniyografi; çok sayıda litik ve sklerotik lezyonlar birarada.



Resim 2. Lateral düz kraniyografi.



Resim 3. Litik ve sklerotik lezyonların izlendiği bilgisayarlı beyin tomografisi.

özellik yoktu. Hastanın düz kraniyografisinde çok sayıda sklerotik ve litik alanlar görüldü (Resim 1 ve 2). Çekilen bilgisayarlı beyin tomografisinde benzer bulgular vardı (Resim 3), ek bir patoloji saptanmadı. Yapılan protein elektroforezinde özellik yoktu. İdrarda Bence-Jones proteini negatif bulundu. Kemik iliğinde plazma hücrelerinde artış saptanmadı. 24 saatlik idrarında hidroksiprolin 158.8 mmol/mol kreatinin (N:50-400 mmol/mol) idi. Hastanın takiplerinde kalsiyum 7 mg/dL'ye indi. Bunun üzerine istenen PTH sevi-

yesi 109 pg/mL (N:9-55) saptandı. Paratroid sintigrafisinde ve ultrasonunda adenom lehine bulgu yoktu. Kalsiyum tedavisi ile değerleri normale döndü.

TARTIŞMA

Baş ağrısı çok sık rastlanan bir bulgudur ve çok farklı nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Hastaların çoğunda altta yatan yapısal bir neden olmamasına rağmen, bu olasılığı hatırlamak gerekir. Daha önce herhangi bir şikayeti olmayan bir hastada gelişen ani, şiddetli baş ağrısı subaraknoid hemoraji ve menenjit gibi intrakraniyal olayları akla getirir. Kronik baş ağrılarının nedeni migren, gerilim baş ağrısı veya depresyona bağlı olabileceği gibi, intrakraniyal lezyonlar, kafa travması, servikal spondilozis, dental veya oküler hastalıklar, temporomandibüler eklem disfonksiyonu, sinüzit, hipertansiyon ve Paget hastalığı da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar da olabilir. Klinik bulgularla beraber değerlendirildiğinde, düz kraniyografi, beynin bilgisayarlı tomografisi veya manyetik rezonans görüntüleme, elektroensefalografi ve lomber ponksiyon tanıda yardımcı olur (3).

Hastamızın uzun süredir devam eden yaygın baş ağrısı olması nedeniyle istenen düz kraniyografisinde yaygın litik ve sklerotik lezyonlar mevcuttu. Bu lezyonların varlığında düşünülebilecek tanılardan biri, multipl miyelomdur. Multipl miyelom tanısı; litik lezyonlarla seyreden kemik ağrılarında, rastlantısal veya semptomatik olmasından dolayı farkedilen hiperkalsemi, total serum proteinin arttığı ve/veya idrar veya plazmada monoklonal proteinin varlığında, akut böbrek yetersizliği veya eş zamanlı amiloidoza bağlı gelişen nefrotik sendromda ve açıklanamayan anemi gibi malignite düşündürülen semptom veya bulguların varlığında akla gelmelidir. Multipl miyelom tanısı için kemik iliğinde bulunan hücrelerin % 10'undan fazlasının plazma hücresi olması veya plazmositoma varlığının yanısıra,

1. Serumda paraprotein varlığı (sıklıkla >3 g/dL),
2. İdrarda paraprotein varlığı,
3. Litik kemik lezyonlarından en az birinin bulunması gerekir (4).

Hastamızın yapılan protein elektroforezinde bir özellik yoktu. 24 saatlik idrarda Bence-Jones proteini saptanmadı. Kemik iliğinde plazmosit sayısında artış yoktu. Diğer düşünülecek bir tanı ise Paget hastalığıdır. Paget hastalığı (osteitis deformans), genellikle lokal, fakat ba-

zen yaygın olabilen, ağrı ve deformitelerle seyreden bir kemik hastalığıdır. Hastalığın karakteristik özelliği kemik yapımı ve yıkımında birlikte görülen artmadır (5). Hastaların % 95'i asemptomatiktir (2). Tanı, genellikle rastlantısal olarak saptanan serum alkalin fosfatazın yüksekliği veya düz grafilerdeki tipik radyolojik görünüm ile konur. Tek kemik tutulumu olabileceği gibi (monostotik), daha sık olarak birden fazla kemik etkilenir (polostotik). En sık tutulan kemikler pelvis, vertebrae, kafatası ve uzun kemiklerdir (7).

Hastalık genel olarak üç dönemde seyrederek. Erken fazda lokal olarak osteoklastların proliferasyonu ve aktivasyonu sonucunda osteolitik bir süreç görülür (litik dönem). Bu sürecin radyolojik görünümü uzun kemiklerde V harfi şeklinde litik lezyonlar, kafatasında ise osteoporozis sirkumskriptadır. Osteolitik lezyonların komşuluğunda osteoblastik aktivite artar, trabeküller ve kortikal kemikte normal lineer lameller yapıdan farklı olarak mozaik görüntüsü ortaya çıkar (mikst dönem). Aşırı konnektif doku ile beraber kan damarları artar ve kemik hipervasküler hale gelir. Bu dönemler hasta kemiklerde eş zamanlı olarak görülür. Zamanla hücre zenginliği azalarak yerini skleroza bırakır (sklerotik dönem). Karakteristik histopatolojik bulgu, anormal lameller kemik oluşumudur. Kemik osteoklastlar tarafından aşırı bir şekilde rezorbe edilir, yerine vasküler, fibröz bir konnektif doku geçer (1,5,7).

Paget hastalığının iki önemli klinik bulgusu tutulan kemikteki ağrı ve deformitedir (6). Ağrı, hastalığın kendisinden, küçük kırıklardan, birlikte bulunabilen eklem veya nörolojik hastalıklardan dolayı olabilir. Kan biyokimyasında kalsiyum ve fosfor normal sınırlar içindedir, immobilizasyon durumunda hiperkalsemi görülebilir. Alkalin fosfataz oldukça yüksek düzeylere çıkabilir. İdrarla hidroksiprolin atılımı artmıştır. Radyolojik incelemede tutulan kemikte dansite artışı (skleroz) ve hipodens alanlar (osteolitik lezyonlar) beraber görülür. Sklerotik ve litik lezyonların birlikte görülmesi tipik "atılmış pamuk" görüntüsüne yol açabilir (5). Hastamızda alkalin fosfataz yüksekliği ve tipik lezyonların varlığı Paget hastalığı ile uyumluydu.

Paget hastalığının komplikasyonları olarak kırıklar, artmış kemik kitlesine bağlı sınırlara bası sonucu nörolojik komplikasyonlar, hiperkinetik kalp yetersizliği, kalsifik aort darlığı, kalpte ileti blokları, kalsiyum-fosfor metabolizması bozuklukları görülebilir.

Paget hastalığında hiperkalsemi, immobilizasyona veya artmış kemik rezorbsiyonu sonucu kolayca gelişen kırıklara bağlı olarak oluşabilir (8). Hiperkalsemi olan hastalarda primer hiperparatroidi gibi ikinci bir hastalık da beraber bulunabilir. Paget hastalarının % 15 ila 20'sinde primer hiperparatroidiye rastlanmıştır (9). Hiperparatroidi nedeniyle belirgin olarak artan osteoklastik aktiviteye bağlı olarak kemik hastalığı ağırlaşır, adenomun çıkarılması ile belirgin bir düzelme görülür.

Sekonder hiperparatroidizm iki mekanizma ile oluşur:

1. Paget hastalığı ileri derecede aktif olan hastalarda aşırı kemik yapımı sırasında kalsiyum ihtiyacı belirgin olarak artar (10). Eğer alım yetersiz ise hipokalsemi ve kompensatuvar hiperparatroidizm meydana gelir.
2. Bifosfonat tedavisi alan bazı hastalarda kemik rezorbsiyonu baskılanırken, kemik yapımının devam etmesine bağlı olarak geçici hipokalsemi ve sekonder hiperparatroidizm meydana gelebilir. Bu hastalarda kalsiyum alımının artırılması ile değerler normale döner(6).

Hastamızın gelişinde bulunan normal kalsiyum değerlerini, takiplerinde hipokalsemi dönemi izledi. Bu dönemde istenen paratroid hormon seviyesi yüksek olarak bulundu. Paratroid sintigrafisinde ve ultrasonunda ise adenom lehine bulgu yoktu. Gelişen geçici hipokalsemi ve parathormon yüksekliği, tedaviye bağlı sekonder hiperparatroidizm olarak değerlendirildi, değerler kalsiyum alımının düzenlenmesi ile normale döndü.

Paget hastalığında bulunan diğer biyokimyasal parametrelere de idrarla hidroksiprolin atılımında artış ve kemik rezorbsiyonundaki artışı yansıtır. Alkalin fosfataz seviyelerindeki artış ise kemik yapımının bir göstergesidir. Bu iki parametre, hastaların çoğunda kemik rezorbsiyon ve yapımının bir denge oluşturmasından dolayı ve özellikle polostotik tutulum varlığında birbirleriyle orantılı olarak yükselir. Böylece, hastalığın aktivitesini, yaygınlığını ve ağırlığını ve tedaviye cevabı değerlendirmede yardımcı olurlar (6). Bizim olgumuzda litik lezyonlar sadece kafatasında bulunuyordu (monostotik). Sınırlı iskelet tutulumunda, alkalin fosfataz değerlerindeki artış, hastalığın tuttuğu alanın toplam iskelet alanına oranının düşük olmasından dolayı hafif olabileceği gibi, hidroksiprolinin idrar seviyesi bu maddenin hızlı yıkımına bağlı olarak kemik rezorbsiyonunu yeterli düzeyde yansıtmayabilir, normal olarak saptanabilir (11,12).

Paget hastalığında tedavide hedefler; semptomların düzeltilmesi, hastalığın ilerlemesinin ve aktivitesinin kontrol altına alınması, komplikasyonların önlenmesi veya azaltılması, kemiğin yeniden modellenmesini gösteren biyokimyasal parametrelerin normal seviyelere ulaştırılıp bu düzeylerde kalmalarının sağlanması ve hastalığın tekrarlamasının önüne geçilmesidir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar, osteoklastik aktiviteyi baskılayan kalsitonin ve bifosfonatlardır (2,3,5,12).

SONUÇ

Baş ağrısı etyolojisinde yer alan hastalıklardan biri de kemiğin Paget hastalığıdır. Genelde asemptomatik olan bu hastalığın en önemli bulguları, düz kemik grafilerinde litik ve sklerotik lezyonların görülmesi ve yaşlı bir hastada hepatobiliyer bir hastalık olmaksızın serumda izole alkalin fosfataz yüksekliğinin saptanmasıdır. Kemik sintigrafisi ile düz grafilerde görülemeyen kemik tutulumları bulunabilir. Beraberinde hipokalsemi, hiperkalsemi, hiperparatroidizm bulunabilir. Ayırıcı tanıda multipl miyelom unutulmamalıdır. Beraberinde maligniteler de olabileceği için, tedaviye cevapsız olgularda ve belirgin deformitelerin varlığında kemikten biyopsi alınmalıdır. Tedavisinde, kalsitonin ve bifosfonatlar kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rongstad KM, Wheeler DL, Enneking WF: A Comparison of Vascularity in pagetic and Normal Human Bone. Clin Orthop 306:247, 1994.
2. Cecil Textbook of Medicine, 20th Edition, 1996, W.B. Saunders, Philadelphia.
3. Lawrence MT Jr, Stephen JM, Maxine AP: CURRENT- Medical Diagnosis and Treatment, 37th Edition, Appleton Lange 916-919, 1070-1071, 1998.
4. Robert AK: Diagnosis and Differential diagnosis of Multiple Myeloma. UpToDate 8:1, 1999.
5. Büyükoztürk K: İç Hastalıkları-1, İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı, İstanbul 345-346, 1992.
6. Kelepouris N: Clinical Manifestations and Diagnosis of Paget's Disease of Bone. UpToDate 8:1, 1999.
7. Meunier P, Comdre J, Edouard CM, Arlot ME: Bone Histomorphometry in Paget's Disease. Arthritis Rheum 23:1095, 1980.
8. Gutteridge DH, Gruber HE, Kermod DG, Worth GK: Thirty Cases of Concurrent Paget's Disease and Primary Hyperparathyroidism: Sex Distribution, Histomorphometry, and Prediction of the Skeletal Response to Parathyroidectomy. Calcif Tissue Int 65(6):427-35, 1999.
9. Posen S, Clifton Bligh P, Wilkinson M: Paget's Disease of Bone and Hyperthyroidism: Coincidence or Casual Relationship? Calcif Tissue Int 26:107, 1978.
10. Siris ES, Clemens TP, McMahon D, et al: Parathyroid function in Paget's Disease of Bone. J Bone Miner Res 4:75, 1989.
11. Reiner JC, Bontoux Carre E, Seret P, Villayleck S: How to Evaluate the Activity of Paget's Disease in Clinical Practice and Which Patients Should be Treated? Rev Rhum Mal Osteoartic, 10, 51(9):463-8, 1984.
12. U.S. Pharmacist- Continuing Education-Paget's Disease; ACPE Program No. 430-809-00-008-H01.