

KEMİĞİN PAGET HASTALIĞI; Bir olgu ve literatürün gözden geçirilmesi

Taşkın ŞENTÜRK¹, Nihat ÖZGEL², Hulki Meltem SÖNMEZ²

ÖZET

Paget hastalığı kemik ağrısı, deformitesi, patolojik kırıklar, nörolojik bozukluklar ve osteosarkomun artmış insidansı ile karakterize, ileri yaş grubunda sık görülen bir hastalıktır. Hastalık patogenezinde genetik faktörler rol oynar, fakat hastalığın moleküler temeli hala açık değildir. Histopatolojik olarak artmış osteoklast formasyonu ve kemik yıkımını takip eden aşırı yeni kemik oluşumu ile karakterizedir.

Tanı, sıklıkla radyografi çekilirken rastlantısal bir bulgu olarak veya beklenmeyen serum alkalin fosfataz yüksekliği ile konur. Paget hastalığı, hastalarda hem fonksiyonu hem de mobilitayı azaltır ve psikolojik problemlerle birlikte olabilir, böylece yaşam kalitesini belirgin olarak bozabilir.

Burada Paget hastalığı tanısı konulan bir olgu sunulmuş ve ileri yaş grubunun önemli bir hastalığı olması nedeniyle, hastalığın özellikleri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Paget hastalığı, kemik semptomları

Paget's Disease of Bone; A Case Report and Review of the Literature

SUMMARY

Paget's disease of bone is a common condition characterized by bone pain, deformity, pathological fracture, neurologic disorders and an increased incidence of osteosarcoma in the elderly people. Genetic factors play a role in the pathogenesis of Paget's disease but the molecular basis of the disease remains unclear. Histopathologically the disease is characterized by markedly increased osteoclast formation and bone resorption followed by excessive new bone formation.

Frequently the diagnosis is made as an incidental finding on X-ray, or it is considered because of an unexpected elevation in serum alkaline phosphatase. Paget's disease can reduce both function and mobility, and can be associated with psychological problems. Therefore, quality of life may be reduced in patients with Paget's disease.

We report a patient with Paget's disease and discuss features of this disorder which is of importance in the elderly population.

Key words: Paget's disease, bone symptoms

İlk defa 1877'de Sir James Paget tarafından tanımlanan Paget hastalığı (osteitis deformans), geriatric yaş grubunda osteoporozdan sonra ikinci sıklıkta görülen bir hastalık olması nedeniyle önemlidir.¹

Paget hastalığı kemiklerin kronik, fokal bir hastalığıdır. Nadiren iskelet sistemini yaygın tutan formlarına rastlanabilir. Genellikle 40 yaşın üzerinde ortaya çıkar ve görülme sıklığı yaş ile artar. Elli yaş üzerindeki bireylerde prevalansı %3-4 iken, 85 yaş üzerinde bu oran %9'a yükselir. Erkeklerde kadınlara göre hafifçe daha sık görülür. Hastaların %15-30'unda pozitif aile öyküsü vardır, bu da genetik faktörlerin rolünü düşündürmektedir.¹⁻³

Paget hastalığında primer bozukluk, osteoklastik kemik rezorpsiyonunda artış sonucu oluşan lokalize kemik kaybıdır. Aynı zamanda kemiğin remodeling (yeniden yapılanma) hızı belirgin olarak artmıştır. Böylece zaman içerisinde yoğun, ancak yapı olarak bozuk iskelet dokusu gelişir ve bu da kırık riskinde artışla birlikte kemik deformitesi gelişimine neden olur.¹

İskelette her bölgede tutulum olabilmekle

birlikte pelvis, aksiyal iskelet, kafatası ve ağırlık taşıyan kemikler daha sık etkilenir. İlk tanı sırasında hastaların yaklaşık %14'ü asemptomatiktir. Tanı sıklıkla radyografi çekilirken rastlantısal bir bulgu olarak veya beklenmeyen serum alkalin fosfataz (ALP) yüksekliği ile konur.^{4,5}

Klinikte en sık rastlanan belirti kemik ağrısıdır. Ekstremitelerdeki ağrı periost tutulumu, artmış vaskülariteye bağlı intramedüller basınç artışı ve kemiğin genişlemesine; lomber omurgadaki ağrı ise vertebral genişleme veya mikrofraktürlere bağlı olabilir. Omurgada belirgin tutulum olduğunda sıklıkla spinal stenoz görülür.⁵ Paget hastalığında sakroiliak eklem tutulumu da görülebilir ve ankilozan spondilit veya vertebral hiperosteozis ile karışabilir.^{6,7} Kafatasının tutulması başağrısı, sağırılık, tinnitus veya vertigoya neden olabilir. Paget hastalığında radiküler ağrı, paresteziler, ilerleyici mesane-barsak disfonksiyonu ve hatta paraparezi gibi nörolojik semptom ve bulgular da görülebilir.^{8,9}

Bu makalede kronik bel ağrısı yakınmaları nedeniyle yıllarca yanlışlıkla lomber disk hernisi tanısıyla takip edilen ve Paget hastalığı tanısı konulan

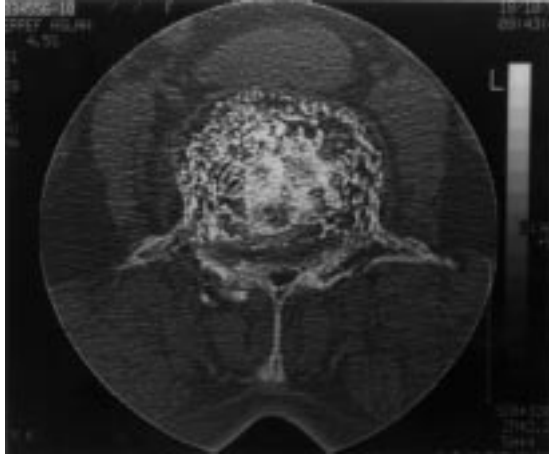
¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, AYDIN

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji BD, AYDIN

bir olgu sunulmuş, hasta ve hastalığın özellikleri tartışılmıştır.



Resim 1. Direk lumbosakral grafide vertebraların görünümü.



Resim 2. Lumbosakral tomografide, L5 vertebra korpus düzeyinden geçen aksial kesitte litik ve sklerotik alanların görünümü.

OLGU

Yaklaşık 3 yıldır devam eden bel ağrısı yakınması ile başvuran 64 yaşındaki bayan hastanın, bel ağrısı genellikle hareketle artıyor ve istirahatle azalıyor. Bu yakınmaları nedeniyle hastaya diğer sağlık merkezlerinde lomber disk hernisi tanısı konulmuş ve bu amaçla yıllarca çeşitli analjezik ilaçlar verilmişti. Hastanın yapılan fizik muayenesinde sırtta kifotik görünüm, belde belirgin lordoz kaybı ve bel hareketlerinde kısıtlılık dışında diğer sistem muayeneleri normal olarak

değerlendirildi. Direk lumbosakral grafide, bu bölgede yoğun sklerotik görünüm saptanan hastaya yapılan lumbosakral vertebra tomografisinde ekspansil, litik ve sklerotik görünümde L5 vertebra korpusu ve posterior aksesuar elemanları, ve L5-S1'de dejeneratif disk hastalığı bulguları saptandı (Figür 1, 2). Laboratuvar incelemelerinde serum alkalin fosfataz (ALP): 297 U/L (42-141 U/L), kemik kaynaklı ALP: 301 U/L (42-141 U/L), serum osteokalsin: 35.3 ng/ml (3.1-13.7 ng/ml), 24 saatlik idrarda hidroksiprolin: 62.4 mg/gün (16-49 mg/gün) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 6 mm/saat olarak bulundu. Hastaya yapılan diğer tam kan, biyokimya incelemeleri ve protein elektroforezi normaldi. Brucella aglütinasyon testi negatif olarak bulundu. Tüm vücut kemik sintigrafisinde L3-5 vertebralarda kemik konturu dışına taşan yoğun aktivite tutulum artışı izlendi ve diğer kemiklerin sintigrafik görünümü hastanın yaşı ve cinsiyeti için normal olarak değerlendirildi (Figür 3). Bu bulgularla Paget hastalığı tanısı konulan hastaya tedavi olarak alendronat 10 mg/gün, elementer kalsiyum ve analjezik başlandı. Bu tedavi ile rahatlayan hasta kontrollere gelmek üzere taburcu edildi.



Resim 3. Tüm vücut kemik sintigrafisinde P-A görünüm.

TARTIŞMA

Kemiğin Paget hastalığı, ileri yaş popülasyonunda sık görülür ve kranial sinir kompresyonu, işitme kaybı, iskelet deformiteleri, kronik sırt ağrıları ve eklem ağrılarına neden olabileceği için erken tanı ve tedavi açısından önem taşır. Burada sunulan olguda da yaklaşık 3 yıldır süren kronik bel ağrıları mevcuttu ve hasta bu döneme kadar yanlılıkla lomber disk hernisi tanısı konularak takip edilmişti.

Paget hastalığının klinik seyri 3 genel faza ayrılır; 1.) Başlangıç fazı; yoğun bir fokal kemik

rezorpsiyonu vardır ve genellikle femur, tibia gibi uzun kemiklerin bir kısmını veya kafatasını etkiler. 2.) Mikst faz; aktif kemik rezorpsiyonu ve formasyonu ile birlikte vaskülarize fibröz doku artışı gözlenir. 3.) Geç sklerotik faz; kemik iliği aralığında yoğun kortikal ve trabeküler kemik birikimi vardır. Aktif fazda, kemik remodeling hızı normalden 10 kat daha fazla olabilir. Bu aktivite hem kemik formasyonunu yansıtan alkalen fosfatların serum seviyelerinde artışa ve hem de artmış kemik rezorpsiyonunun bir indeksi olarak kollojen yıkım ürünlerinin üriner atılımında artışa neden olur.^{1,10}

Paget hastalığında kronik ağrı en sık yakınmadır ve ağrı 60 yaş üzerindeki bireylerin 2/3'ünde hastalığı ortaya çıkaran bulgudur.^{1,5} Bizim hastamızda da ilk semptom kronik bel ağrısı olmuş ve dikkatli bir değerlendirme yapılmadığı için yıllarca yanlış bir tanıyla takip edilmişti.

Laboratuvarda serum kalsiyum, magnezyum, fosfor ve parathormon düzeyleri genellikle normaldir. Aktif ve yaygın tutulumu olan hastalar immobilize olduğunda serum kalsiyum düzeyi artışı görülebilir. ALP düzeylerindeki artış önemli bir göstergedir, genellikle hastalık aktivitesi ile koreledir.¹ Osteokalsin, osteoblastlarda yapılan bir proteindir ve yüksek kemik "turnover"ı olan durumlarda serum seviyeleri artar.¹⁰ Artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak üriner hidroksiprolin ve piridinolin atılımı da artmıştır.^{1,11} Burada sunulan olguda da ALP yüksekliği yol gösterici olmuştur. Radyografik incelemede lumbo-sakral bölgede osteosklerotik alan görülmesi ile yapılan incelemeler sonucunda osteokalsin ve hidroksiprolin seviyesi yüksek bulunmuştur. Bu bulgularla hastaya Paget hastalığı tanısı konulmuştur.

Paget hastalığında genel radyolojik görüntü lokalize kemik hipertrofisi alanları ile lizis ve sklerozun miks lezyonları şeklindedir. Pelvik tutulum %75, lomber vertebra tutulumu %55 oranında görülür. Hastalık ilerledikçe fibrovasküler doku gelişmesi ile kafatası deformiteleri, vertebra cisminde genişleme ve yük taşıyan kemiklerde yavaş progresif deformiteler görülür. Mikrofraktürler, en sık femur ve tibia'nın konveks taraflarında görülür. Tüm hastalara tanı sırasında hastalığın yaygınlığını saptamak amacı ile kemik sintigrafisi yapılmalıdır.^{9,12} Paget hastalığının tanısında kemik biyopsisi nadiren gereklidir.¹

Hastalığın seyri sırasında en sık görülen komplikasyon kırıklardır. İşitme kaybı, osteosarkomatik transformasyon, kardiyak debi artışı ve yüksek debili kalp yetmezliği gelişebilir. PH'daki sarkomatöz dejenerasyonun insidansı sınırlı hastalıkta %0.1 iken yaygın hastalıkta %5-10'a kadar değişir.¹²

Tedavide bifosfonatlar, kalsitonin, galyum-nitrat, mitramisin/ plikamisin verilmektedir. En iyi cevap bifosfonatlarla elde edilir ve tedavi genellikle yaklaşık 1 yıl devam eder.⁹ Remisyonundan sonra, hastalar her 4-6 ayda bir serum ALP seviyesi ile izlenmelidir ve ALP seviyesi daha önceki değerinin %25'inin üzerine çıkarsa tedavi tekrar başlanmalıdır.

Ciddi iskelet komplikasyonları gelişince ortopedik girişim yapılması gerekebilir.^{4, B}

Paget hastalığı özellikle yaşlı, bel ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda diğer bel ağrısı yapan nedenler ekarte edildikten sonra düşünülmesi gereken önemli bir hastalıktır. Burada kronik bel ağrısı yakınmaları ile başvuran ve Paget hastalığı tanısı konulan bir hasta sunuldu ve bu hastalığın erken tanısının, gelişebilecek kemik deformiteleri ve komplikasyonları önleme açısından önemli olduğu vurgulanmaya çalışıldı.

KAYNAKLAR

1. Ankom MA, Shapiro JR. Paget's Disease of Bone (Osteitis Deformans). J Am Geriatr Soc 1998; 46:1025-33.
2. Siris ES. Epidemiological aspects of Paget's disease: Family history and relationship to other medical conditions. Semin Arthritis Rheum 1994; 23: 222-5.
3. Haslam SI, Van Hul W, Morales-Piga A, Balemans W, San-Millan JL, Nakatsuka K, Willems P, Haites NE, Ralston SH. Paget's disease of bone: evidence for a susceptibility locus on chromosome 18q and for genetic heterogeneity. J Bone Miner Res 1998; 13: 911-7.
4. Tiegs RD. Paget's disease of bone: indications for treatment and goals of therapy. Clin Ther 1997 ; 19 : 1309-29.
5. Hamdy RC, Moore S, LeRoy J. Clinical presentation of Paget's disease of the bone in older patients. South Med J 1993; 86: 1097-1100.
6. Bezza A. Sacro-iliac involvement in the course of Paget disease. Report of 6 cases. Press Med 1999 ; 28 :1157-9.
7. Marcelli C. Pagetic vertebral ankylosis and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Spine 1995 ; 20 : 454-9.
8. Yost JH, Spencer-Green G, Krant JD. Vascular steal mimicking compression myelopathy in Paget's disease of bone: Rapid reversal with calcitonin and systemic steroids. J Rheumatol 1993; 20: 1064.
9. Fraser WD. Paget's disease of bone. Curr Opin Rheumatol 1997 ; 9 : 347-54.
10. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Biological markers of bone turnover. Endocr Rev 1996; 17: 333-68.
11. Alvarez L, Guanabens N, Peris P et al. Discriminative value of biochemical markers of bone turnover in assessing the activity of Paget's disease. J Bone Miner Res 1995; 10: 458-465.
12. Altman RD. Paget's disease of bone: Rheumatologic complications. Bone 1999; 24 (Supp 5): 47 S-48S.
13. Siris ES. Goals of treatment for Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 1999 ; 14 (Supp 2): 49-52.

YAZIŞMAADRESİ

Doç.Dr. Taşkın ŞENTÜRK
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları ABD, İmmünoloji BD,
09100- AYDIN

Geliş Tarihi : 24.05.2001

Kabul Tarihi : 29.06.2001