

LOMBER HERNİ İLE İZLENEN PAGET HASTALIĞI OLGUSU

A PATIENT DIAGNOSED AS PAGET'S DISEASE WHO WAS FOLLOWED WITH LOMBER HERNİ NUKLEUS PULPOSUS

Levent KEBAPÇILAR* Oktay BİLGİR** İbrahim ERTEKİN** Arif YÜKSEL**

*İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bölümü

**İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği

Anahtar Sözcükler: Paget hastalığı

Key Words: Paget's disease

ÖZET

Paget hastalığı (PH) çoğunlukla yaşlı popülasyonu etkileyen ,kemik döngüsünde fokal artışla karakterize bir hastalıktır. Osteoporozdan sonra ikinci sıklıkla görülen metabolik kemik hastalığıdır. PH tanısı en sık başka hastalıkların incelemeleri sırasında tesadüfi olarak konur. Tutulan kemiklerde ağrı PH'nın en sık görülen semptomudur. Tedavide bifosfonatlar ilk seçenek ilaçlardır. Biz, daha önceden lomber Herni Nukleus Pulposus (HNP) tanısı ile takip edilen ve kliniğimizde PH tanısı konulan bir olguyu sunduk.

SUMMARY

Paget's disease of bone (PD) is characterized by focal increases in bone turnover that affects mainly elderly population. PD is the second most common metabolic bone disease after osteoporosis. The diagnosis of PD is made most commonly, incidentally in patients investigations for other conditions. Pain in the involved bone(s) is the most common symptom of PD. Bisphosphonates are first line drugs in treatment of PD. We report a patient who was previously followed with lomber Herni Nukleus Pulposus (HNP) and diagnosed as PD in our clinic.

GİRİŞ

Paget hastalığı (PH) ilk kez 1877 yılında İngiliz cerrah Sir James Paget tarafından tanımlanmıştır (1). O yıllarda Osteitis deformans ismiyle anılan hastalık günümüzde daha çok Paget Hastalığı (PH) olarak adlandırılmaktadır. Osteoporozdan sonra ikinci en sık metabolik kemik hastalığıdır. PH, kemikte belirli bölgelerde artmış yapım ve yıkımı ile karakterizedir; kronik ve ilerleyicidir, tek (monostotik) ya da çok odaklı (poliostotik) tutulum olabilir. En çok pelvis, lumbosakral kemikler, kafatası, femur ve tibiayı tutar.(1) Artan yıkım ve yapım sonucu kemiğin lameller yapısı bozulur, oluşan bu düzensiz ve zayıf yapı

mozaik patern olarak adlandırılır, hastalık için patogonomiktir. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha siktir ve sıklığı 40 yaş üstü populusyonda artar. Anglosakson orijinli bireylerin yoğun olduğu bölgelerde daha siktir. Olguların %95'i asemptomatiktir. Etiyolojide kesin neden belli olmamasına karşın genetik ve çevresel faktörler sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hastalığın tanısında biyokimyasal ve radyolojik incelemelerden yararlanır. (2,3)

Bu makalede kronik bel ağrısı yakınmalarıyla yıllarca lomber disk hernisi tanısıyla izlenen ve tarafımızca yapılan inceleme sonucu Paget hastalığı tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Uzun süredir devam eden ve son bir aydır şiddetlenen bel ve bacaklarında ağrı şikayeti olan 65 yaşındaki erkek hasta, bacaklarda uyuşma ve yürümede zorluk çekmesi ve yapılan tetkiklerinde ALP yüksekliği tespit edilmesi üzerine İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları servisine yatırışı yapıldı. Tariflenen ağrı, bel bölgesinde ve iliak kanatlarda başlayan, sağ bacak ağırlıklı olmak üzere her iki bacağa yayılan, ilerleyici, uyuşukluğa sebep olan, hareketle (özellikle bel ekstansiyonunda) artan ve devamlı nitelikteydi.

Özgeçmişinde lomber HNP ve benign prostat hipertrofisi; soy geçmişinde ise kardeşinde lenfoma olduğu belirlendi. Fizik muayenesinde tariflenen ağrıya bağlı hareket kısıtlılığı dışında diğer sistem muayeneleri normal sınırlardaydı. Laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde, olgunun hemogram değerleri normal sınırlardaydı. Biyokimya değerlerinde LDL:151 mg/dL, alkalin fosfataz :1402 IU olarak bulundu. Prostat spesifik antijen, tümör marker değerleri, AST, ALT, Gama Glutamil Transferaz (GGT), albumin-globulin, kalsiyum, fosfor ve parathormonu da içeren rutin biyokimya sonuçları normal sınırlardaydı. Otoimmün ve viral markerlar normal sınırlarda bulundu. . Brucella tüp aglütinasyonu negatif olarak tespit edildi. İstene tüm batın ultrasonagrafi sonucu grade 2 hepatosteatoz dışında olağandı. Dış merkezde çekilmiş olan lomber Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sonucu L4-L5-sakral düzeyde kemik iliğinde patolojik sinyal (Kırmızı kemik iliği patolojisi? Myeloproliferatif hastalık?), L3-4 sağ parasantral fokal HNP, L4-5 sol parasantral geniş tabanlı HNP ve dural saka bası, L5-S1 dejeneratif diskopati olarak rapor edildi (Resim 1) Myeloproliferatif hastalık ve kemik iliği patolojisi yönünden yapılan kemik iliği aspirasyonu normal sınırlarda tespit edildi. Belirtilen sinyal değişiklikleri ve alkalin fosfataz yüksekliği olan olgudan istenen tüm vücut kemik sintigrafisinde, tüm pelvis kemiklerinde yaygın olarak izlenen yoğun pelvik tutulumun tespit edilmesi üzerine osteokalsin ve Deoksipiridinolin testleri yapıldı. Osteokalsin:18,4 ng/mL (3.1-13.7 ng/mL), 25-OH D vit: 33 ng/mL (7.6-75 ng/mL), Deoksipiridinolin (DPD):16,9 nM (2,3-5,4 nM) olarak bulundu. Osteokalsin ve DPD değerlerinin yüksek olması, ALP yüksekliğinin eşlik etmesi ve kemik sintigrafisinde osteoblastik aktivite artışı tespit edilmesi üzerine hastada paget hastalığı tanısı kondu (Resim 2). Tedavide olguya alendronate 40 mg /gün ve kalsiyum (1000 mg) -D vit (880 UI) başlandı. İzleminde şikayetleri gerileyen ve yürüme zorluğu kaybolan olgunun 1 ay sonraki alkalin fosfataz değeri 90 IU olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

İlk kez 1876 'da İngiliz cerrah Sir James Paget tarafından tanımlanmıştır. Tutulan kemiklerde şekil bozukluğu yapması nedeniyle osteitis deformans olarak adlandırılan hastalık, günümüzde Paget hastalığı olarak adlandırılır (4). Paget hastalığı, osteoporozdan sonra en sık görülen ikinci kemik hastalığıdır. İskelet yeniden yapılanma sürecinin tüm fazlarının artmasıyla karakterizedir. Paget hastalarının çoğu yaşlı popülasyondadır. Semptomatik hastalığın sıklığı yaşla birlikte artar ve tanı alma yaşı genellikle 50 yaş üstündedir. Her iki cinsi etkilemesine karşın erkeklerde biraz daha siktir. Anglosakson orijinli bireylerin yoğun olduğu bölgelerde daha siktir (Birleşik Krallık %5, Kuzey Amerika, Avustralya, Yeni Zelanda, Fransa, Almanya). Etiyolojide kesin neden tam olarak bilinmemekle beraber, elde edilen veriler genetik ve çevresel etkenlerin önemini göstermektedir. Genetik faktörlerle ilgili olarak aile bireylerinin %15-20 sinde paget hastalığı gelişmesi, birinci derece akrabalarda normal bireye göre 7 kat fazla görülmesi ve OD geçişli genetik yatkınlık bölgelerinin saptanması (18. ,6.,5. kromozom-P62 gen mutasyon) dikkati çekerken; çevresel faktörlerde paramiksovirus ailesi ve canina distemper enfeksiyonlarından şüphelenilmektedir (5,6).

PH, kemikte belirli bölgelerde artmış yapım ve yıkımı ile karakterizedir; kronik ve ilerleyicidir, tek (monostotik) ya da çok odaklı (poliostotik) tutulum olabilir (3). En çok pelvis, lumbosakral kemikler, kafatası, femur ve tibiayı tutar (1). Artan yıkım ve yapım sonucu kemiğin lameller yapısı bozulur, oluşan bu düzensiz ve zayıf yapı mozaik patern olarak adlandırılır.

Paget olgularının % 95' inden fazlası semptomsuz seyretmesine karşın sık görülen klinik belirti ve komplikasyonlar arasında kemik ağrısı (pagetic, artiküler), kırıklar (uzun kemikler, vertebra gövde), sağrılık, deformite ve kemik genişlemeleri izlenirken; daha az sıklıkta ağrı-fissür kırığı, spinal nörolojik semptomlar, immobilizasyon ve kırık hiperkalsiüri, cerrahi sırasında kemikten vasküler kanama, iskelet dışı kalsifikasyonlar (aort), osteosarkom ve benign dev hücreli tümör dikkati çekmektedir. Bizim olgumuzda da uzun süredir lomber HNP' ya bağlı düşünülen belde ağrı ve MRI görüntülemesinde spinal stenoz bulunmaktaydı.

Hastalığın tanısında biyokimyasal ve radyolojik görüntülemeden yararlanılır. Laboratuvar bulgularında kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeyleri genellikle normaldir. Bunun istisnası uzun süreli immobilizasyon veya kırık sonucu hiperkalsiüri ve daha nadiren hiperkalsemi

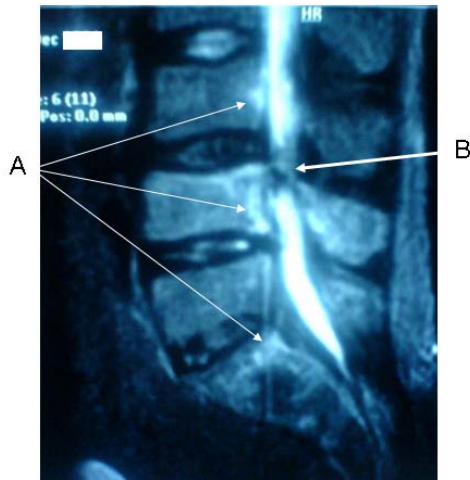
oluşmasıdır. Biyokimyasal değerlendirmede kemik yapım ve yıkım belirteçleri kullanılır. Kemik yıkım belirteçlerinde idrar hidroksiprolin, serum N-telopeptid, serum C-telopeptid, serum deoksidridinoline yer alırken; kemik yapım belirteçlerinde serum alkalen fosfataz (ALP), serum kemiğe özgü ALP, osteokalsin, serum N-terminal propeptid bulunur. Klinikte en çok kullanılanı serum ALP düzeyidir. ALP düzeyi %10 oranda normal bulunabilir. Böyle durumlarda kemiğe özgü ALP daha yardımcıdır. İdrarda hidroksiprolin ve pridinolin artışı arasında pridinolin artışı daha spesifik ve sensitiftir. Tedaviyle ilk azalan hidroksiprolin, sonra ALP 'dir ve ALP değeri izlemde çok önemlidir (7). Sunulan olguda da ağrı ile beraber seyreden karaciğer hastalığı belirtileri olmadan yüksek serum ALP düzeyi ve kemik sintigrafisinde pelvis bölgesinin tutulması paget hastalığı düşünüldüğünde önemli bir gösterge olmuştur. Olası bir hepatobiliyer patoloji dışlamak için yapılan karaciğer fonksiyon testleri ve GGT bakışı yanı sıra batin ultrason normal olarak tespit edilmiştir.

Radyolojik görüntülemeden direkt grafilerde lokalize kemik genişlemesi (en özgün), kortekte kalınlaşma, sklerotik değişiklikler ve osteolitik alanlar (kafa grafisinde osteoporozis circumscripta, uzun kemiklerde V şeklinde lezyonlar) önemli radyolojik özelliklerdir. Radyonükleid kemik sintigrafisi ise lezyonları belirlemede en duyarlı yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRI' nın tanıda rolleri önemsiz olmasına karşın nörolojik-neoplastik-eklemle ilgili komplikasyonların (osteosarkom gibi) ekartasyonu gibi için yararlıdır.

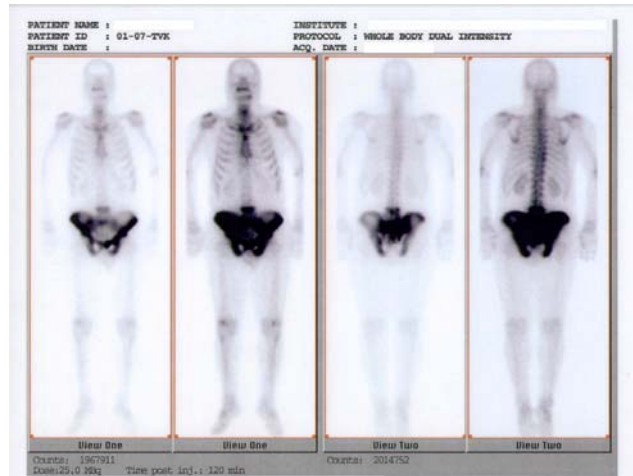
Semptomatik Paget hastaları tedavi edilmelidir. Bunun yanı sıra semptomsuz olup ağırlık çeken ve büyük eklem komşu kemik tutulumu (tibia ve femurda monostotik tutulum gibi), vertebra tutulumu, kafa

kemiklerinde yaygın etkilenme, elektif cerrahi planlanan ve immobilizasyona bağlı hiperkalsemik olan olguların da tedavi edilmesi önerilmektedir (1). Medikal tedavide altın standart ilaçlar bifosfonatlardır. Bunların yanı sıra kalsitonin, galyum nitrat ve ağrı kesiciler de kullanılabilir. Bifosfonatlar kemik genişlemesi ve deformitesinde azalma, spinal nörolojik sendromlarda iyileşmeye neden olarak mortalite riski olmaksızın cerrahi kadar iyi bir tedavi sağlarlar. Bifosfonatlara bağlı sekonder hiperparatiroidiyi engellemek için tedaviye kalsiyum ve vitamin D eklenmelidir. Tedavinin ilk seçeneğini oral alendronat veya risedronat ya da intravenöz zolendronik asit veya pamidronat gibi nitrojen içeren bifosfonatlar oluşturmaktadır. Zolendronik asit veya pamidronat paget hastalığında oral alınacak bifosfonata göre daha yararlı olmasına rağmen hastanın IV tedaviyi tercih etmek istememesi üzerine hastaya oral bifosfonat başlanmıştır. Hastamızda ALP düzeyleri oral bifosfonat ile normale dönmüştür. ALP düzeyi bifosfonat kesildikten iki ay sonra bakılmalı, normale dönmemişse aynı ilaçla ikinci kür planlanmalıdır. İki ay sonra düşme yoksa başka bifosfonata geçilmelidir. Tedavi boyunca her dört ile altı ay arasında bakılan ALP, normalden ya da önceki en düşük değerinden yüksek ise yeni bir tedavi planlanmalıdır (8).

Paget hastalığı özellikle yaşlı popülasyonda ağrı şikayeti ile başvuran hastalarda diğer nedenler ekarte edildikten sonra düşünülmesi gereken önemli bir hastalıktır. Burada kronik bel ağrısı yakınmaları ile başvuran ve uzun yıllar lomber HNP ile izlenen Paget 'li bir olgu sunulmuştur. Hastalığın, gelişebilecek kemik deformiteleri ve komplikasyonları önleme açısından erken tanısının önemli olduğu vurgulanmaya çalışılmıştır.



Şekil 1: Patolojik sinyal değişiklikleri(A) ve Dural sak basısı



Şekil 2: Tüm pelvis kemiklerindeki yaygın radyonükleid tutulum

KAYNAKLAR

1. Walsh JP. Paget's disease of bone. Med J Aust 2004;181:262-5.
2. The Journal of Clinical Investigation Volume 115 Number 2 February 2005 of bone. Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50:814-22.
3. Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. Rheumatology 2004;43(8):955-9.
4. Siris ES, Roodman GD. In: Favus MJ, ed. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 6th ed. Washington, DC: ASBMR; 2006:320-330
5. Seton M, Choi HK, Hansen MF, et al. Analysis of environmental factors in familial versus sporadic Paget's disease of bone — the New England Registry for Paget's Disease of Bone. J Bone Miner Res 2003; 18: 1519-1524.
6. Hocking LJ, Lucas GJA, Daroszewska A, et al. UBA domain mutations of SQSTM1 in Paget's disease of bone: genotype phenotype correlation, functional analysis and structural consequences. J Bone Miner Res 2004; 19: 1122-1127.
7. Kelepourus N. Clinical manifestations & Diagnosis of paget's disease of bone. Uptodate, 2004
8. Griz L, Caldas G, Banderia C, Assunção V, Banderia F. Paget's disease of bone. Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50:814-22.