



Kemiğin Paget Hastalığı: Bir Olgu Sunumu

Paget's Disease of the Bone: A Case Report

Mustafa Özer, Asiye Mukaddes Erol, Canan Çelik*

Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Bursa, Türkiye
*Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

Öz

Kemiğin paget hastalığı çoğunlukla yaşlı popülasyonu etkileyen, etiyojisi bilinmeyen, kronik seyirli bir hastalıktır. Hastalık patogeneğinde genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır. Paget hastalığı artmış kemik rezorpsiyonunu takiben aşırı kemik formasyonu ile karakterizedir. Tanı genellikle tesadüfen başka hastalıkların radyolojik incelemeleri sırasında veya beklenmeyen serum alkalin fosfataz yüksekliği ile konur. En sık görülen semptom tutulan kemiklerde fokal ağrıdır. Tedavide ilk seçenek nitrojen içeren bifosfonatlardır. Bu çalışmada paget hastalığı tanısı konulan bir olgu sunduk ve ileri yaş grubunun önemli bir hastalığı olması nedeniyle hastalığın özelliklerini tartıştık.

Anahtar kelimeler: Kemiğin paget hastalığı, yaşlılık, kalça ağrısı

Summary

Paget's disease of the bone is a chronic disease of unknown etiology that affects mainly elderly population. Genetic and environmental factors play an important role in the pathogenesis of the disease. Paget's disease is characterized by increased bone resorption followed by excessive new bone formation. The diagnosis is usually made incidentally during radiological investigations for other conditions or due to an unexpected elevation of serum alkaline phosphatase. Focal pain in the involved bones is the most common symptom of disease. Nitrogen containing bisphosphonates are first line drugs in the treatment. In this study we present a patient diagnosed with Paget's disease and discussed the features of this disorder which is of importance in the elderly population.

Keywords: Paget's disease of the bone, senility, hip pain

Giriş

Paget hastalığı (osteitis deformans) ilk olarak 1877 yılında Paget (1) tarafından tanımlanmıştır. Paget hastalığı ileri yaş grubunda osteoporozun ardından en sık görülen kemik hastalığıdır. Genellikle kemiklerin kronik ve bölgesel bir hastalığıdır ancak iskelet sistemini yaygın tutan formları da mevcuttur (2). Dünya çapında değişken bir coğrafi dağılıma sahiptir ve görülme sıklığı yaş ile artmaktadır. Elli beş yaş üzerindeki bireylerde prevalansı %1-3 civarında iken, 80 yaş üzerinde bu oran %8'e kadar çıkmaktadır (3). Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür. Hastalık etiyojisinde çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalık ile ilişkilendirilen en önemli gen SQSTM1'dir (4,5). Etiyolojide virüs enfeksiyonları özellikle de paramikrovirüslerin rolü olduğu düşünülmektedir. Kızamık virüsü nükleokapsid gen ekspresyonunun SQSTM1 gen mutasyonu ile birlikte artmış osteoklast aktivitesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (6,7). Paget hastalığı kemik döngüsünde fokal artışların olduğu, deformitelere, kırıklara

ve ikincil osteoartrit gibi çeşitli komplikasyonlara yol açabilen progresif bir hastalıktır. Patofizyolojisi karmaşık olup halen çok iyi bilinmemesine karşın primer lezyonda anormal osteoklast aktivasyon artışı söz konusudur (8,9). İskelette her bölgede tutulum olabilmekle birlikte pelvis, aksiyel iskelet, kafatası ve ağırlık taşıyan uzun kemikler daha sık etkilenir. İlk tanı esnasında hastaların yaklaşık %14'ü asemptomatiktir. Tanı sıklıkla başka hastalıkların radyolojik incelemeleri sırasında tesadüfi olarak veya beklenmeyen serum alkalin fosfataz (ALP) yüksekliği ile konur (3). Klinikte en sık rastlanan başvuru şikayeti kemik ağrısıdır. Ağrı özellikle periost tutulumu, artmış vaskülariteye bağlı intramedüller basınç artışı, kemiğin genişlemesi veya mikrofraktürlere bağlı gelişebilir (2,10). Bu olgu sunumunda kalça ağrısı yakınması ile başvuran, ALP düzeyleri normal sınırlarda seyreden ve kliniğimizde paget hastalığı tanısı konularak tedavi edilen bir olguyu tartışmayı amaçladık.

Olgu

Uzun süredir devam eden ve yaklaşık son 4 aydır artış gösteren sağ kalça ağrısı ile başvuran 88 yaşındaki kadın hastanın ağrısı hareketle ve yük vermekle artıyor, istirahatle ve analjeziklerle azalıyor. Gece ağrısı tarifleyen hastanın herhangi bir travma öyküsü yoktu. Özgeçmişinde hipertansiyonu mevcuttu. Hastanın fizik muayenesinde lomber fleksiyon ve ekstansiyonu açık, hareket sonu ağrılıydı. Sol kalça fleksiyonu 90 derecede, ekstansiyonu ise eklem hareket açıklığı (EHA) sonu limitli ve ağrılıydı. Sağ kalça fleksiyonu 80 derecede, internal ve eksternal rotasyonları EHA başında, ekstansiyonu EHA sonunda limitli ve ağrılıydı. Fleksiyon, abdüksiyon, eksternal, rotasyon testi sağ kalçada pozitif. Sağ diz fleksiyonu 100 derecede, ekstansiyonu son 5 derecede kısıtlı ve ağrılıydı. Sol diz fleksiyonu 80 derecede, ekstansiyonu son 5 derecede kısıtlı ağrılıydı. Laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hızı 23 mm/sa (1-20); C-reaktif protein 4,2 mg/L (0-5); hemoglobin 11,7 g/dL (12-15,5); hematokrit %34,6; ALP 83,96 U/L (30-120); parathormon 69,2 pg/ml (19,8-74,9); üre azotu 30,5 mg/dL (7,9-20,3); kreatinin 1,14 mg/dL (0,66-1,09); 25-hidroksi vitamin D 20,9 ng/ml (20-50) olarak saptandı. Lumbosakral radyografide dejeneratif değişiklikler mevcuttu. Pelvis grafisinde sağ femur, asetabulum, iliak kanatta skleroz artışı ve sağ femurda kortikal kalınlaşma saptandı (Resim 1). Her iki diz iki yönlü grafilerinde, bilateral Kellgren-Lawrence evre 3 dejeneratif değişiklikleri mevcuttu. Tüm vücut kemik sintigrafisinde sağ sakroiliak eklemden yaygın, sağ iliak kanatta ve asetabulumda bölgesel osteoblastik aktivite artışı saptandı (Resim 2). Sağ kalça ve sağ femur manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde majör trokanter düzeyinde mikro-fraktür hatları, femur baş ve boyun kesiminde subkortikal milimetrik osteonekroz alanları mevcuttu. Femur başında ve asetabulumda kemik iliği ödemi saptandı. Kontrast madde sonrası belirgin boyanan sinovyal hipertrofi mevcuttu. Kesit alanlarında metastazı temsil edebilecek görünüm mevcut değildi. Malignite varlığını ekarte etmek amacıyla toraks tomografisi, tüm batın MR görüntüleme ve tümör belirleyicileri (CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 125, AFP) istendi. Toraks tomografisinde malignite bulgusuna rastlanmadı. Tümör belirleyicileri negatifti. Tüm batın MR görüntülemesinde koledok genişlemesi, bilateral basit böbrek ve adneksiyel kistleri haricinde anormal görünümle karşılaşılmadı. Hastaya mevcut klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla paget hastalığı tanısı konularak zoledronik asit 5 mg/100 mL IV infüzyon tedavisi uygulandı. Yatışta visuel analog skala (VAS) skoru 80 (0-100) olan hastanın tedaviden 1 hafta sonra VAS skoru 30'a geriledi. Hastada infüzyon tedavisi sonrası gribal enfeksiyon bulguları ve kısa süreli subfebril ateş gözlemlendi. Parasetamol tedavisi ile bulgular geriledi.

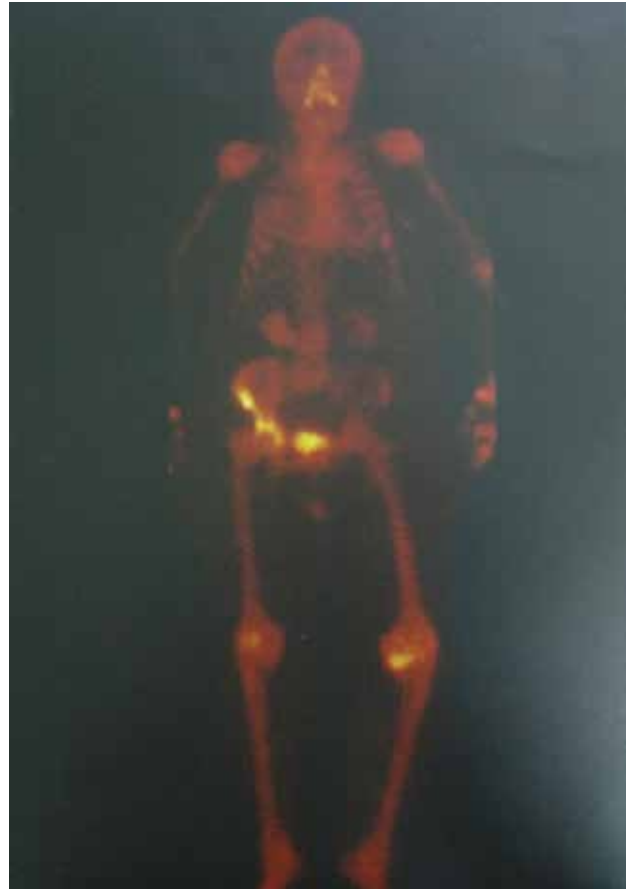
Tartışma

Kemiğin paget hastalığı ileri yaş grubunda osteoporozun ardından en sık görülen kemik hastalığıdır. Kraniyal sinir

basısı, işitme kaybı, iskelet deformiteleri ve kronik ağrıya yol açabileceği için erken tanı ve tedavi önemlidir (2,3,11). Pelvis %72, lomber vertebra %58, femur %55, kranium %42 oranında tutulmaktadır. Hastalar en sık kemik ağrısıyla başvururken çoğu hasta asemptomatik seyretmektedir. Ağrı sabit, derin ve



Resim 1. Pelvis grafisinde sağ femur, asetabulum, iliak kanatta skleroz artışı ve sağ femurda kortikal kalınlaşma



Resim 2. Tüm vücut kemik sintigrafisinde sağ sakroiliak eklemden diffüz, sağ iliak kanatta ve asetabulumda lokalize osteoblastik aktivite artışı

özellikle geceleri artan tarzdadır (2,12). Bizim hastamız da uzun süredir devam eden kalça ağrısı nedeni ile başvurmuştu. Femur tutulumu görülmekteydi. Hastamızın yaşı ve ağrı özellikleri düşünüldüğünde maligniteler ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Ancak malignite taraması için yaptığımız laboratuvar ve radyolojik incelemelerde patolojik bir bulgu saptanmadı. Paget hastalığının biyokimyasal değerlendirilmesinde kemik remodeling belirteçleri kullanılır. Klinikte en çok kullanılan biyokimyasal belirteç ALP'dir. Hastaların çoğunluğunda yüksek seyretse de özellikle fokal tutulumlu paget hastalığında ALP düzeyleri normal olabilir (3). Böyle olgularda kemiğe spesifik ALP ya da kemik rezorpsiyonunun üriner belirteçleri tanıda yardımcı olabilir. Paget hastalığının klinik seyri yoğun fokal kemik rezorpsiyonu ile seyreden başlangıç fazı, aktif kemik rezorpsiyonu ve formasyonu ile birlikte seyreden mikst faz ve kemik iliği aralığında yoğun kortikal ve trabeküler kemik birikiminin görüldüğü geç sklerotik faz olmak üzere 3 faza ayrılır (13). Özellikle aktif fazda kemik remodeling hızı normalin 10 katından daha fazla olabilir. Bu aktivite hem kemik yapımını yansıtan ALP'nin serum seviyelerinde artışa ve hem de artmış kemik rezorpsiyonunun belirteçi olan kolajen yıkım ürünlerinin üriner atılımında artışa neden olur. Laboratuvar da serum kalsiyum, fosfor, magnezyum ve parathormon düzeyleri genellikle normaldir (3,11,12). Uzun süreli immobil kalan hastalarda veya kırık sonrası hiperkalsemi görülebilmektedir (12). Bizim hastamızda da tutulum fokal olduğu için ALP değerleri normal olarak saptanmış olabilir. Hastada beklenildiği üzere kalsiyum ve fosfor değerleri normal sınırlardaydı.

Paget hastalığı tanısında radyografik inceleme önem taşır. Genel radyolojik görüntü lokalize kemik hipertrofi alanları ile lizis ve sklerozun kombine lezyonları şeklindedir (2). Radyolojik bulgular genellikle karakteristiktir fakat nadir olarak litik ya da sklerotik metastazlarla ayırıcı tanısının yapılması gerekebilir. Hastalık ilerledikçe kafatası deformiteleri, vertebra korpuslarında genişlemeler ve yük taşıyan kemiklerde progresif deformiteler görülür. Mikrofraktürler en sık femur ve tibianın konveks taraflarında görülür (12,13). Bütün hastalara mutlaka kemik sintigrafisi yapılması önerilmektedir. Kemik sintigrafisi lezyonları tanımlamada oldukça hassastır fakat özgül değildir (10). Bizim hastamızda direkt pelvis grafisinde, femurda kortikal kalınlaşma ve dejeneratif değişiklikler, MR görüntülemesinde femur başındaki mikrofraktürler paget hastalığı ile uyumluydu. Tüm vücut kemik sintigrafisinde sakroiliak eklem, iliak kanat ve asetabulumda aktivite artışları görüldü.

En sık görülen komplikasyonlar; patolojik kırık, kemik deformiteleri, dejeneratif artrit, işitme kaybı, baziller invajinasyon, sinir kökü basıları, kord kompresyonu, ciddi kemik tutulumu olan olgularda kardiak output artışına bağlı kalp yetmezliği ve osteosarkomdur. Sarkomatöz değişim oranı, sınırlı hastalıkta %0,1 iken, yaygın hastalıkta %5-10 arasındadır (2,3,11). Tedavide ilk seçenek ilaçlar nitrojen içeren bifosfonatlardır. Bifosfonatlar osteoklast kaynaklı kemik rezorpsiyonunu ve kemik döngüsünü azaltarak hastalık aktivitesini baskılar.

Tedavinin etkinliği serum ALP düzeyi ile takip edilebilir. Tedavi için başlıca endikasyon semptomların varlığıdır (2,3,12,14). Kalsiyum ve D vitamini replasmanının bifosfonat tedavisi ile birlikte uygulanması şarttır (10). Potent bifosfonatların intravenöz uygulanması kemik döngüsünün kısa dönemde kontrolünü ve uzun dönem takipte de remisyonunu sağlar. Zoledronik asit paget hastalığı tedavisinde kullanılan bir bifosfanat olup intravenöz olarak tek dozda kullanımı, hasta uyumunun iyi olması, klinik ve laboratuvar hızlı yanıt alınması ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az olması nedeniyle tercih edilebilir (3,12). Hastaların yaklaşık %40'ında infüzyon sonrası grip benzeri tablo gelişir. Bu semptomlar üç gün içerisinde genellikle tamamen kaybolur (2,3,12). Bizim hastamızda da grip benzeri tablo ile subfebril ateş gelişti ve parasetamol tedavisi ile şikayetleri iyileşti. Hastanın zoledronik asit infüzyonu sonrasında ağrısında kısa süre içerisinde anlamlı azalma sağlandı. ALP gibi biyokimyasal belirteçler tedavinin başlangıcından üç ile altı ay sonra normal sınırlara ulaştığında hasta remisyonunda, %75'in üzerinde azalma olduğunda kısmi remisyonunda kabul edilmektedir. ALP tedavi boyunca her altı ayda bir ölçülmelidir, eğer normalden ya da önceki en düşük değerinden yüksek ise yeni bir tedavi düşünülmelidir (12).

Sonuç

Paget hastalığı özellikle bel ya da kalça ağrısı ile başvuran yaşlı hastalarda, diğer nedenler ekarte edildikten sonra düşünülmesi gereken önemli bir hastalıktır. Bu olgu sunumunda, kalça ağrısı ile başvuran ve paget hastalığı tanısı alan yaşlı bir hasta sunulmuş, paget hastalığı tanısı ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Mustafa Özer, Dizayn: Mustafa Özer, Asiyi Mukaddes Erol, Veri Toplama veya İşleme: Mustafa Özer, Asiyi Mukaddes Erol, Analiz veya Yorumlama: Canan Çelik, Asiyi Mukaddes Erol, Mustafa Özer, Literatür Arama: Mustafa Özer, Asiyi Mukaddes Erol, Yazan: Mustafa Özer.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıklarını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Paget J. On a form of Chronic Inflammation of Bones (Osteoitis Deformans). Med Chir Trans 1877;60:37-64.9.
2. Britton C, Walsh J. Paget disease of bone-an update. Aust Fam Physician 2012;41:100-3.
3. Seton M. Paget disease of bone: Diagnosis and drug therapy. Cleve Clin J Med 2013;7:452-62.
4. Laurin N, Brown JP, Morissette J, Raymond V. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. Am J Hum Genet 2002;70:1582-8.

5. Hocking LJ, Lucas GJ, Daroszewska A, Mangion J, Olavesen M, Cundy T, et al. Domain-specific mutations in sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget's disease. *Hum Mol Genet* 2002;11:2735-9.
6. Kurihara N, Hiruma Y, Yamana K, Michou L, Rousseau C, Morissette J, et al. Contributions of the measles virus nucleocapsid gene and the SQSTM1/p62(P392L) mutation to Paget's disease. *Cell Metab* 2011;13:23-34.
7. Ralston SH, Albagha OM. Genetic determinants of Paget's disease of bone. *Ann NY Acad Sci* 2011;1240:53-60.
8. Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *Lancet* 2008;372:155-63.
9. Galson DL, Roodman GD. Pathobiology of Paget's Disease of Bone. *J Bone Metab* 2014;21:85-98.
10. Adam M, Mete G, Yıldız Z, Leblebici B, Demir Ş. Kemiğin Paget hastalığı: Bir Olgu Sunumu. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008;54:184-6.
11. Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology* 2004;43:955-9.
12. Griz L, Fontan D, Mesquita P, et al. Diagnosis and management of Paget's disease of bone. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014;58:587-99.
13. Şentürk T, Özgel N, Sönmez HM. Kemiğin Paget Hastalığı; Bir olgu ve literatürün gözden geçirilmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;3:25-8.
14. Ralston SH. Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Eng J Med* 2013;368:644-50.